

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av spiserørskreft

NASJONAL FAGLIG RETNINGSLINJE
IS-2878

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av spiserørskreft

Utgitt 02/2020, 5. utgave
Bestillingsnummer IS-2878
ISBN 978-82-8081-612-2

Utgitt av Helsedirektoratet
Avdeling spesialisthelsetjenester
Pb. 2020 Skøyen
0213 Oslo

Besøksadresse
Vitaminveien 4, Oslo

Telefon 810 20 050
E-post postmottak@helsedir.no

Design Itera as

www.helsedirektoratet.no

Nettadresse
www.helsedirektoratet.no/publikasjoner

Tidligere utgaver
12/2007: IS-1526 (1)
06/2012: IS-1526 (2)
08/2016: IS-2362
11/2015: IS-2413

Forord

Mange medisinske faggrupper hadde i en årrekke lagt ned et betydelig arbeid for å komme frem til konsensusbaserte faglige anbefalinger for diagnostikk og behandling av ulike typer kreft. Som ledd i Nasjonal strategi for kreftområdet (2006–2009), fikk Helsedirektoratet i oppdrag å videreutvikle og oppdatere faggruppene anbefalinger til nasjonale handlingsprogrammer for kreftbehandling, i nært samarbeid med fagmiljøene, de regionale helseforetakene, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, og andre relevante myndigheter.

Nasjonale handlingsprogrammer for kreft skal bidra til at det offentlige tilbudet i kreftomsorgen blir av god kvalitet og likeverdig over hele landet. Målgrupper for retningslinjene er leger og legespesialister innen medisin, kirurgi, onkologi, radiologi, patologi og fastleger. De vil også være av interesse for andre faggrupper som er involvert i behandling og oppfølging av kreftpasienter og deres pårørende.

Nasjonale faglige retningslinjer fra Helsedirektoratet er å betrakte som anbefalinger og råd, basert på oppdatert faglig kunnskap som er fremskaffet på en systematisk, kunnskapsbasert måte. De nasjonale faglige retningslinjene gir uttrykk for hva som anses som god praksis på utgivelsestidspunktet, og er ment som et hjelpemiddel ved de avveininger tjenesteyterne må gjøre for å oppnå forvarlighet og god kvalitet i tjenesten. Nasjonale faglige retningslinjer er ikke direkte rettslig bindende for mottagerne, men bør langt på vei være styrende for de valg som skal tas. Ved å følge oppdaterte nasjonale faglige retningslinjer vil fagpersonell bidra til å oppfylle kravet om faglig forsvarlighet. Dersom en velger løsninger som i vesentlig grad avviker fra de nasjonale faglige retningslinjene, bør en dokumentere dette, og være forberedt på å begrunne sine valg. Sykehusenes eiere og ledelse bør tilrettelegge virksomheten slik at de nasjonale faglige retningslinjene kan følges.

Helsedirektoratet takker arbeidsgruppen for stor innsats i utarbeidelsen av handlingsprogrammet. Vi håper handlingsprogrammet vil være et nyttig arbeidsredskap ved behandling av pasienter med spiserørskreft. Innholdet i den nasjonale retningslinjen for spiserørskreft vil vurderes årlig, og om nødvendig oppdateres. Disse nasjonale faglige retningslinjene for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med spiserørskreft er publisert 07.02.2020.



Bjørn Guldvog
helsedirektør

Innhold

FORORD	3
INNLEDNING	6
SAMMENDRAG AV RETNINGSLINJENE	7
1 EPIDEMIOLOGI	9
1.1 Forekomst	10
1.2 Overlevelse	11
2 FOREBYGGING OG RISIKOFAKTORER	13
2.1 Risikofaktorer	14
2.1.1 Plateepitelkarsinom	14
2.1.2 Adenokarsinom	15
2.2 Forebygging	16
2.2.1 Plateepitelkarsinom	16
2.2.2 Adenokarsinom	16
3 FORLØPSTIDER	17
3.1 Om Pakkeforløp for kreft	18
3.2 Forløpstider for spiserørskreft	18
4 DIAGNOSE OG UTREDNING	20
4.1 Symptomer	21
4.2 Utredning	21
4.3 Patologi – Biopsibesvarelse	22
4.4 Stadielinndeling	24
4.5 Klinisk TNM-stadium	26
5 BEHANDLING AV DYSPLASI OG KREFT I TIDLIG STADIUM	28
5.1 Barretts øsofagus med lavgradig dysplasi	29
5.2 Barretts øsofagus med høygradig dysplasi og/eller adenokarsinom i tidlig stadium ...	29
6 KIRURGISK OG ONKOLOGISK BEHANDLING MED KURATIV INTENSJON	32
6.1 Kirurgisk behandling	33
6.1.1 Valg av operasjonsmetode	34
6.2 Lymfeknudedisseksjon ved spiserørskreft	35
6.2.1 Postoperativt regime	39
6.2.2 Komplikasjoner	39
6.3 Patologi – Besvarelse av spiserørsresektater	40
6.4 Onkologisk behandling	40
6.4.1 Neoadjuvant/adjuvant behandling	40
6.4.2 Definitiv radiokjemoterapi	44
6.5 Ernæring	47

7	OPPFØLGING OG KONTROLL ETTER AVSLUTTET KURATIV BEHANDLING	49
8	BEHANDLING AV METASTASERENDE SYKDOM/ LIVSFORLENGENDE OG PALLIATIV BEHANDLING	51
8.1	Behandling av lokale symptomer	52
8.2	Behandling ved metastatisk og utbredt sykdom	53
8.3	Andrelinjes behandling	54
8.4	Tredjelinjes behandling	55
9	PROSESS OG METODE FOR UTARBEIDING AV RETNINGSLINJENE	56
9.1	Hva er nasjonale retningslinjer	57
9.2	Kunnskapsbasert prosess	57
9.3	Gradering av kunnskapsgrunnlaget	58
9.4	Bakgrunn og arbeidsprosess	58
9.5	Habilitet	59
9.6	Ressursmessige konsekvenser	59
9.7	Oppdatering av retningslinjene	60
	REFERANSER	61

Innledning

Nytt i denne utgaven av Handlingsprogrammet for spiserørkreft

1. Definisjonen av spiserørkreft er endret ved TNM 8 klassifikasjonen av 2018. Dette betyr at svulster med episerter < 2 cm distalt for gastroøsofageale overgang (øvre begrensning av magesekkkfoldene) og som også strekker seg proksimalt for denne, stadieinndeles og klassifiseres som spiserørkreft. Dette vil naturligvis påvirke registrerte insidenstall for henholdsvis spiserørkreft og magesekkkreft.
2. Stadieinndeling av spiserørkreft for adenokarsinom og plateepitelkarsinom er mer utførlig presentert.
3. Kapitlet om risikofaktorer er utvidet.
4. Håndtering av patologipreparater er revidert.
5. Behandling og oppfølging av premaligne tilstander og kreft i tidlig stadium/tidlig kreft er betydelig endret.
6. Avsnittet om onkologisk behandling er betydelig utvidet og behandling med kurativ eller palliativ intensjon følger gjeldende retningslinjer.

Sammendrag av retningslinjene

	Kunnskapsgrunnlagets evidensgrad
UTREDNING	
Pasienter med mulig operabel spiserørskreft bør behandles ved sentra med spesiell kompetanse og evalueres av multidisiplinære team.	C
Pasienter med nyoppstått dysfagi skal snarest henvises til øvre endoskopi.	D
Ved påvist spiserørskreft tas CT av hals, thorax og abdomen (helst som dedisert spesialprosedyre).	B
EUS anbefales for stadieinndeling når dette kan få terapeutiske konsekvenser.	A
PET-CT kan være aktuell prosedyre i utredning før reseksjon, for deteksjon av fjernmetastaser.	B
MR er ikke indisert rutinemessig.	A
BEHANDLING AV LOKALISERT SYKDOM / BEHANDLING MED KURATIV INTENSJON	
Pasienter meddysplasi og intramukosalt karsinom bør få tilbud om endoskopisk behandling.	C
Endoskopisk behandling bør sentraliseres til få sykehus	D
Ved svulst i spiserøret anbefales to-felts lymfeknudedisseksjon.	B
Pasienter med distal spiserørskreft som tåler større kirurgiske inngrep, bør få utført transtorakal reseksjon.	B
Etter reseksjon av spiserøret bør pasientene få tidlig enteral ernæring.	B
Basert på eksisterende metanalyser er rutinen i Norge å gi neoadjuvant kjemoradioterapi for spiserørskreft i stadium II–III.	A
Definitiv radiokjemoterapi kan tilbys pasienter med lokal ikke resektabel spiserørskreft, medisinsk inoperable pasienter og pasienter som ikke ønsker operasjon.	A

Ved svulster i cervikale spiserørkan man ut fra en individuell vurdering av pasientens toleranse vurdere strålebehandling til totaldose 60–66 Gy. Ved svulster i distale del av spiserøret og gastroøsofageal overgang anbefales det ikke å overstige totaldose på 50,4 Gy.	A
OPPFØLGING	
Postoperativ kontroll er viktig for å sikre adekvat ernæringsfunksjon.	D
BEHANDLING AV METASTASERENDE SYKDOM/ LIVSFORLENGENDE OG PALLIATIV BEHANDLING	
Palliativ cytostatikabehandling kan vurderes for pasienter i god allmenntilstand (WHO grad 0–2) med tumorrelaterte symptomer.	A

1 Epidemiologi

1.1 Forekomst

Spiserørskreft er den 8. vanligste årsak til kreftrelatert død på verdensbasis. Basert på tall fra Kreftregisteret ble det i 2017 diagnostisert 285 nye tilfeller av spiserørskreft. Insidensen er svakt stigende fra begynnelsen av 1990-årene (1). Gjennomsnittlig alder ved påvisning av spiserørskreft er 70 år, og kreftformen i Norge er 3 ganger hyppigere hos menn enn hos kvinner (1). De to hovedformene av spiserørskreft er plateepitelkarsinom og adenokarsinom, med en klar overvekt av adenokarsinom (ca 4/5) i Norge og i Vest-Europa og Nord-Amerika. Plateepitelkarsinom er hyppigst i cervikale og øvre thorakale del av spiserøret, adenokarsinom i distale del.

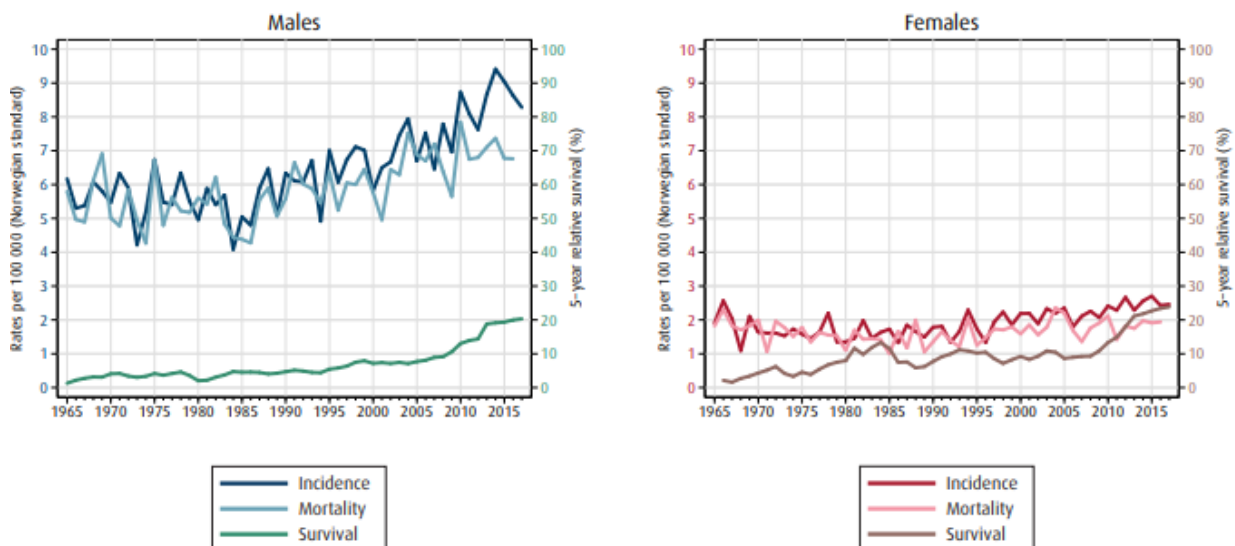
Plateepitelkarsinom utgår fra slimhinnen i spiserøret og er assosiert med tobakk og alkohol (brennevin) (2), som gir økt risiko for å få spiserørskreft. Antall nye tilfeller har sunket jevnt gjennom de siste tiår. Fordi risikofaktorene er de samme som for plateepitelkarsinom i øre-nese-halsregionen (ØNH), forekommer en del tilfeller med samtidig (synkron) eller etterfølgende (metakron) spiserørskreft og kreft i ØNH-området.

Adenokarsinom i spiserøret er den kreftformen som prosentvis øker mest i verden – også i Norge – og en antar at dette er relatert til økende overvekt og gastroøsofageal refluks (3;4). Langvarig refluks kan føre til intestinal metaplasi av stamcellene i de basale lagene av plateepitelet i distale spiserør (Barrettsøsofagus). Dette er en premalign tilstand, med årlig insidens for utvikling av kreft fra 0,3–0,6 % (5;6). Hvorvidt alle tilfeller av adenokarsinom er assosiert med Barretts øsofagus er ikke sikkert avklart (7). Frekvens, varighet og alvorlighetsgrad av refluks er assosiert med økende forekomst av Barretts øsofagus. Selv om overvekt er assosiert med refluks, synes også overvekt i seg selv å være en risikofaktor for adenokarsinom i spiserøret (4). Det er betydelig overvekt av menn ved plateepitelkarsinom i spiserøret (6–8:1). For adenokarsinom vil kjønnsfordelingen nærme seg den som foreligger ved kreft i magesekk (1.3:1). Adenokarsinom er ikke assosiert med alkohol og relativt moderat assosiert med røyking (8). Det er funnet en invers sammenheng mellom *Helicobacter pylori*-infeksjon type Cag A og adenokarsinom i spiserøret (9).

Strålebehandling for annen kreft i overkroppen øker risikoen for senere utvikling av karsinom i spiserøret (10).

Adenokarsinom utgjør 75–80 % av all spiserørskreft i Norge (11).

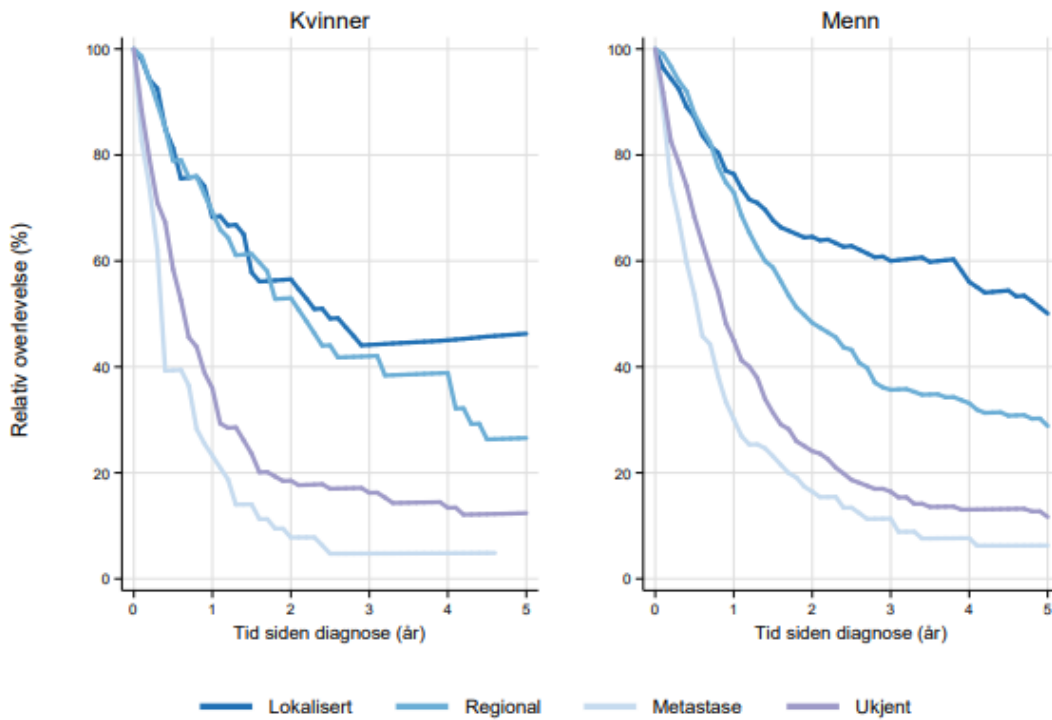
Insidens, mortalitet og relativ overlevelse av spiserørskreft i Norge er vist i [figur 1.1](#) (1).



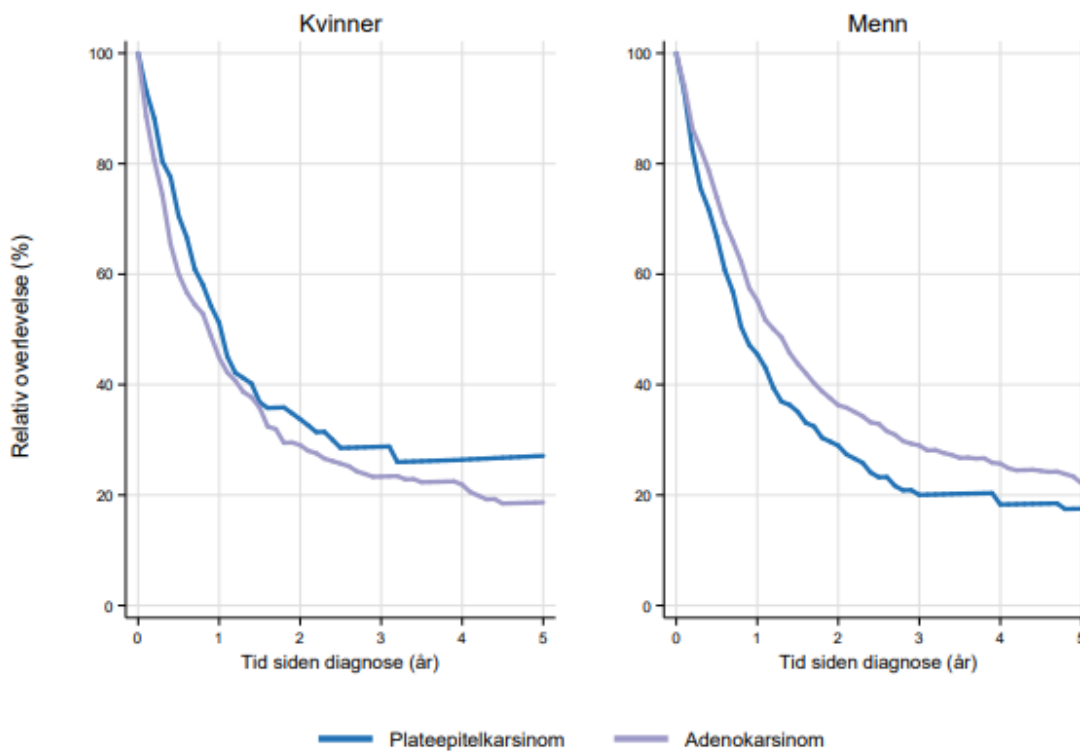
Figur 1.1 *Øsofagus (ICD-10 C15)*

1.2 Overlevelse

De fleste tilfellene av spiserørskreft, uansett histologi, blir diagnostisert i avansert stadium, og prognosen er totalt sett dårlig. Spiserøret har en mediastinal beliggenhet omgitt av løst bindevev og manglende serosa med begrenset barrierefunksjon mot spredning. Dette, sammen med langsgående/longitudinelt forløpende intramuralt lymfatisk nettverk, hvor kreft kan spre seg langs spiserørsvæggen, under intakt mukosa. Dette igjen, medvirker til høy sannsynlighet for lymfatisk spredning og fjernmetastaser som begrenser muligheten for kurasjon ved lokoregional terapi alene. Ved diagnose i perioden 2013–17 hadde 24 % regional sykdom og 23 % fjernmetastaser (1). Ca. 7/10 av pasientene er inoperabel på grunn av avansert sykdom og komorbiditet. Fem-års relativ overlevelse ved spiserørskreft har for hele pasientgruppen økt fra 4,5 % i perioden 1974–78 til 14,8 % i perioden 2009–13. I perioden 2013–17 var 5-års relativ overlevelse for menn 54,3 % ved lokalisert sykdom, 25,1 % ved regional sykdom og 4,8 % ved pasienter med fjernmetastaser. Tilsvarende tall for kvinner i samme periode var 46,2 % ved lokalisert sykdom, 24,4 % ved regional sykdom og 0 % ved pasienter med fjernmetastaser. Fem-års overlevelse ved antatt kurativ reseksjon i den vestlige verden rapporteres fra 25–47 % (12–15). Stadiespesifikk relativ 5-års overlevelse etter reseksjon for spiserørskreft (platepitelkarsinom og adenokarsinom) basert på store internasjonale pasientmaterialer er 70–75 % for stadium IA, 60–65 % for IB, 50 % for IIA, 40–45 % for IIB, 25 % for IIIA, 17 % for IIIB og 15 % for IIIC (16).



Figur 1.2 *Trender i 5 års relativ overlevelse for menn og kvinner med kreft i spiserøret fordelt på stadium (11).*



Figur 1.3 *Relativ overlevelse for pasienter med spiserørskreft, for menn og kvinner for svulsttypene plateepitelkarsinom og adenokarsinom (11).*

2 Forebygging og risikofaktorer

Spiserørskreft er klart relatert til livsstil, med tobakk og brennevin som viktigste risikofaktorer for plateepitelkarsinom. Foruten overvekt kan høyt inntak av fett, mettet fett, rødt kjøtt og kolesterol være assosiert med adenokarsinom i spiserøret. Motsatt mener man at slanking og inntak av plante produkter som inneholder fiber, vitamin C, betakaroten og folat kan redusere risikoen. Det er videre alment antatt at høyt inntak av frukt og grønnsaker reduserer risikoen (17–19). En antar at det for adenokarsinom er forebyggende å unngå overvekt og å behandle eventuelle refluksplager. En har ikke kunnet dokumentere at antirefluksmedikasjon eller antireflukskirurgi reduserer forekomsten av adenokarsinom i spiserøret.

Forebygging av nye tilfeller av spiserørskreft handler først og fremst om å unngå risikofaktorer, behandle forstadier til kreftsykdom men også spesifikke intervensjoner synes å ha betydning. Estimat for relative risiko for kreft er imidlertid vanskelig å etablere på grunn av begrensninger i utforming av slike studier og etniske forskjeller.

2.1 Risikofaktorer

2.1.1 Plateepitelkarsinom

Selv mindre mengder alkohol (≤ 12.5 g/d) øker relative risiko (RR: 1.38, 95 % CI: 1.14–1.67) for spiserørskreft. Ved moderat alkoholkonsum ($>12.5 - 49$ g/d) øker RR til 2.62 (2.07–3.31) og ved høyt alkoholkonsum (≥ 50 g/d) er RR 5.54 (3.92–7.28). Det foreligger interaksjon med røyking. Hos ikke-røykere innebærer lettere alkoholkonsum RR 0.74 (0.47 – 1.16), moderat alkoholkonsum RR 1.54 (1.09 – 2.17) og høyt alkoholkonsum RR 3.09 (1.75 – 5.46). Sammenhengen mellom alkohol og plateepitelkarsinom i spiserøret er mer uttalt i Asia enn i andre populasjoner (20).

Vedvarende røyking er forbundet med risiko for kreft både i munnhule og hals (21) men også spiserør. Sammenlignet med aldri røykere innebærer aktiv røyking en assosiert risiko for plateepitelkarsinom i spiserøret (OR, 4.17; 95 % CI, 2.45–7.10) (22).

Ukentlige reflukssymptomer øker også risiko for plateepitelkarsinom (OR: 2.2 (95 % CI: 1.5 – 3.2) (23).

Bearbeidet og rødt kjøtt er assosiert med plateepitelkarsinom hos menn men ikke hos kvinner. Hazard ratio for høyeste mot laveste kvintil er her 3.47 (95 %: 1.21–9.94). Tilsvarende forhold her kunne ikke vises for adenokarsinom (24).

Inntak av drikke med høy temperatur disponerer for termiske skader og kreft utgående fra plateepitel i spiserøret og bør unngås (25).

Humant papillomavirus (HPV) er hyppig tilstede i kreft i munnhule (26), men tilsvarende hyppighet ved plateepitelkarsinom i spiserøret er omdiskutert (27).

Reevaluering av case-control studier viser at det er noen sammenheng mellom HPV infeksjon og plateepitelkarsinom i spiserøret OR 3.32, 95 % CI 2.26–4.87) men sammenhengen er ikke så tydelig som ved kreft i livmorhals og hode hals. I en studie var prevalens av HPV ved plate-

epitelkarsinom i spiserøret 22.4 prosent og spesifikt var prevalens av HPV – 16 11,4 % (28). I en gjennomgang av 13 832 pasienter med plateepitelkarsinom i 124 studier varierte prevalens med region og anvendt deteksjons metode (29). Prevalens av HPV var 26.4 % (95 % CI: 10.8, 42 %) med «Southern blot» og 41.6 % (33.1 %, 50.2 %) ved PCR teknikk i noen kinesiske regioner. Gjennomsnittlig prevalens av HPV i metaanalysen på tvers av regioner var 0.277 (0.234, 0.320) ved PCR; 0.243 (0.159, 0.326) ved in situ hybridisering; 0.304 (0.185 0.423) ved immunhistokjemi; 0.322 (0.154 0.490) ved serologi og 0.176 (0.061, 0.292) med «Southern blot». Funnene er ikke justert for prevalens av HPV i bakgrunns befolkning. Høy prevalens av HPV i plateepitelkarsinom fra Kina og Afrika kan derfor ikke alene forklare geografiske variasjoner i insidens av plateepitelkarsinom i spiserøret. HPV kan enn så lenge ikke regnes som en viktig risikofaktor for plateepitelkarsinom i spiserøret.

2.1.2 Adenokarsinom

Reflukssykdom er assosiert med adenokarsinom i spiserøret (OR 7.77, 95 % CI: 5.3 – 11.4) og gastroøsofageal overgang (OR 2.0, 1.4 – 2.9). Risikoen øker med varighet av refluks (>20 år) og intensitet av reflukssymptomene mot henholdsvis OR: 43.5 (18.3 – 103.5) og 4.4 (1.7 – 11.0) (3).

Målt ut fra ukentlige reflukssymptomer øker risiko for adenokarsinom i spiserøret med OR 4.92 (95 % CI 3.90 – 6.22) mens daglige symptomer er forbundet med OR 7.40 (4.94 – 11.1) når man sammenligner personer uten eller med færre symptomer (23;30).

Tilsvarende er det påvist at daglig medikamentell påvirkning, utover 5 år med preparat som relaxerer spiserørets nedre lukkemuskel (LES), innebærer risiko for utvikling av spiserørskreft (Insidens rate ratio: 3.8, 95 % CI, 2.2 – 6.4). Risikoen var særlig høy for antikolinergika. Sammenhengen her synes å være mediert av reflukssykdom (31).

Aktiv røyking er assosiert med kjønnsnøytral øket risiko for adenokarsinom og særlig i Barretts slimhinne (OR: 2.08, 95 % CI: 1.83 to 2.37). Røyking innebærer også en dose respons assosiasjon med kreft mens opphør av røyking bidrar til å redusere risiko for kreftsykdom (32;33) over tid. Kombinasjon av hyppig reflukssykdom og storrøyking innebærer en markert øket risiko for adenokarsinom i spiserøret (OR = 12.3, 95 % CI 6.3 – 24.0) (23).

Selv om reflukssykdom innebærer risiko for kreft i spiserøret er det ikke dokumentert at anti-reflukskirurgi reduserer risikoen de første 15 år etter operasjonen (34–36).

Overvekt er assosiert med en kjønnsnøytral risiko for adenokarsinom i spiserør og gastroøsofageal overgangen. Ved KMI 25–30 kg/m² er relativ risiko: 1.71 (95 % CI: 1.5–1.96) og for KMI ≥30 kg/m² er relativ risiko 2.34 (95 % CI: 1.95–2.81) (37).

Helicobacter pylori (*Hp*) er ikke assosiert med adenokarsinom i spiserør. Faktisk foreligger et inverst forhold mellom tilstedeværelse av *Hp* og adenokarsinom (OR 0.52, 95 % CI: 0.37–0.73) og Barrett's slimhinne (OR 0.64, 95 % CI 0.43–0.94) (38) i spiserøret.

Det er ikke identifisert sikker sammenheng mellom alkoholinntak (39) og adenokarsinom i spiserøret.

2.2 Forebygging

2.2.1 Plateepitelkarsinom

Høyt inntak av grønnsaker RR 0.56 (95 % CI: 0.45–0.69) og frukt 0.53 (95 % CI: 0.44–0.64) reduserer risiko for utvikling av plateepitelkarsinom i spiserøret (40).

NSAIDs er i metaanalyser på observasjonsstudier vist å redusere risiko for kreftutvikling (OR: 0.58, 95 % CI 0.47 – 0.72) (41).

2.2.2 Adenokarsinom

Regelmessig inntak av ASA/NSAIDs hos personer med mye eller hyppig refluks reduserer risiko for adenokarsinom i spiserøret til OR: 4.8, 95 % CI 2.5 – 9.2) (23) når det sammenlignes med de umedisinerte (OR: 13.9, 95 % CI 6.5 to 30.0). Syrehemmer ved reflukssykdom beskyttet ikke mot kreftutvikling (23).

Metaanalyser av observasjonsstudier viser at også statiner reduserer risiko for kreft i spiserøret særlig hos pasienter med Barretts slimhinne (OR, 0.59; 95 % CI: 0.45–0.78) (42). NSAID (HR: 0.48; 95 % CI: 0.23–1.01) og statiner (HR, 0.48; 95 % CI: 0.19–1.21) reduserte risiko for progresjon til høygradig dysplasi eller kreft i Barretts slimhinne, mens kombinasjonsbehandling potenserer effekten ytterligere (HR, 0.24; 95 % CI: 0.07–0.82) (43).

Resultater av kjemoprevensjon i case–control-studier må likevel reproduseres i randomiserte kliniske studier.

3 Forløpstider

Fra 1. mai 2015 ble *Pakkeforløp for kreft i spiserør og magesekk* innført. Da ble tidligere forløpstider erstattet av de nye tidene i Pakkeforløp for kreft i spiserør og magesekk.

3.1 Om Pakkeforløp for kreft

Pakkeforløp for kreft skal gi forutsigbarhet og trygghet for pasient og pårørende, og er et standard pasientforløp som beskriver organisering av utredning og behandling, kommunikasjon/dialog med pasient og pårørende samt ansvars plassering og konkrete forløpstider. Pakkeforløpet starter når et helseforetak eller privat ideelt sykehus mottar en henvisning med begrunnet mistanke om kreft, eller når helseforetaket selv starter utredning med begrunnet mistanke om kreft.

Formålet med Pakkeforløp for kreft er at kreftpasienter skal oppleve et godt organisert, helhetlig og forutsigbart forløp uten unødvendig ikke-medisinsk begrunnet forsinkelse i utredning, diagnostikk, behandling og rehabilitering.

Forløpstidene i pakkeforløpet beskriver den maksimale tiden de ulike fasene i forløpet bør ta. Forløpstidene angis i kalenderdager. De enkelte fasenes forløpstid legges til slutt sammen til en samlet forløpstid, som angir tiden fra henvisning er mottatt til behandling er startet. Med utgangspunkt i pakkeforløpet skal et individuelt forløp tilrettelegges for hver enkelt pasient.

De regionale helseforetakene har det overordnede ansvaret for å sikre at pakkeforløpene med forløpstidene blir implementert og fulgt opp. Forløpstidene er normerende og er ikke en pasientrettighet. Fortsatt er det lovmessige grunnlaget pasientrettighetsloven § 2-2 og forskrift om prioritering av helsetjenester. Av og til vil det av faglige grunner være noen pasienter som ikke kan utredes ferdig innen normert forløpstid for oppstart av første behandling. Årsaker til avvik fra de normerte forløpstidene bør dokumenteres i pasientjournalen.

3.2 Forløpstider for spiserørskreft

I Pakkeforløp for kreft i spiserør og magesekk er det utarbeidet følgende forløpstider

Fra henvisning mottatt til første fremmøte i utredende avdeling		8 kalenderdager
Fra første fremmøte i utredende avdeling til avsluttet utredning (beslutning tas)		21 kalenderdager
Fra avsluttet utredning til start behandling	Kirurgisk behandling	14 kalenderdager
Fra avsluttet utredning til start behandling	Medikamentell behandling	14 kalenderdager
Fra avsluttet utredning til start behandling	Strålebehandling	14 kalenderdager
Fra henvisning mottatt til start behandling	Kirurgisk behandling	43 kalenderdager
Fra henvisning mottatt til start behandling	Medikamentell behandling	43 kalenderdager
Fra henvisning mottatt til start behandling	Strålebehandling	43 kalenderdager

[Pakkeforløp for kreft i spiserør og magesekk](#) finnes på Helsedirektoratets nettsider.

Det er utarbeidet egne diagnoseveiledere for fastleger for inngang til pakkeforløp.

[Diagnoseveileder for kreft i spiserør og magesekk](#) kreft finnes på Helsedirektoratets nettsider.

4 Diagnose og utredning

Selve utvelgelsen av pasienter med spiserørskreft til adekvat behandling er avhengig av nøyaktig stadielinndeling av kreftsykdommen. I review-undersøkelser har man funnet at resultatene med henblikk på stadielinndeling, beslutning vedrørende behandling, komplikasjoner og perioperativ mortalitet er bedret når pasientene blir behandlet av multidisiplinære team (MDT) ved høy-volum sentra med spesiell kompetanse (44–47). I MDT for vurdering av spiserørskreft inngår radiolog, kirurg og onkolog (44). Behandlingen bør derfor sentraliseres.

ANBEFALING

Pasienter med mulig operabel spiserørskreft bør behandles ved sentra med spesiell kompetanse og evalueres av multidisiplinære team (**evidensgrad C**).

4.1 Symptomer

Debutsymptom er hos de aller fleste pasienter relatert til primærtumor, og dette kan være svelgvansker, slimdannelse og vekttap. Mange erfarer at kjøttbiter setter seg midlertidig fast, og at dette tiltar i hyppighet. Smarter, heshet (innvekst i nervus recurrens), hoste og aspirasjonspneumoni (gjennomvekst til trachea/bronkier) er sene symptomer. Ved gastroøsofageal refluks som årsak til kreft er det kun omtrent halvparten av pasientene som tidligere har oppsøkt lege for refluksplager, og mange kommer til sin første gastroskopi i forbindelse med kreftdiagnosen. Pasienter med reflukssymptomer har gjerne hatt dette i en årrekke.

4.2 Utredning

Skopi: Pasienter som søker lege for nyoppstått dysfagi bør som første ledd i utredning henvises til gastroskopi.

Ved begrunnet mistanke om kreft, henvises pasienten til Pakkeforløp for kreft i spiserør og magesekk. Halvparten av pasientene har ikke tidligere vært til gastroskopi, mens et fåtall har gått til årelange kontroller for øsofagitt og celleforandringer i spiserøret (Barrettforandringer med dysplasi).

Synlig tumor skal biopses (tilstrekkelig antall og dype nok biopsier), og i skopibeskrivelsen skal avstand fra tannrekken til tumors proksimale og distale utbredelse angis, dessuten beliggenhet i forhold til z-linjen og toppen av ventrikkelfoldene. I tillegg skal det angis hvor stor del av omkretsen tumor inntar. Det samme gjelder ved flere separate svulster. Ikke sjelden finnes submukosal vekst, noe som kan gi seg til kjenne ved multiplisitet endoskopisk, og som diskrepans i tumorlengde mellom skopi- og CT-funn.

For å oppdage minimale og tidlige celleforandringer har man de senere år utviklet en rekke former for spesialisert endoskopi: kromoendoskopi, høyoppløsningsendoskopi, visuell kromoendoskopi og konfokal endoskopi. Det har vært vanskelig å påvise en nytteeffekt av de ulike metodene. Derfor er det ikke aktuelt å innføre disse som rutinemetode (48). Ved Barretts øsofagus og kontroll av dysplasi er det av stor betydning å følge en strukturert protokoll for biopsitaking. Det skal ved første undersøkelse tas biopsier av alle fire kvadranter med to cm avstand i hele utstrekningen av Barrettforandringene (49–51).

4.3 Patologi – Biopsibesvarelse

Generelt

En biopsibesvarelse skal, så langt det er mulig, svare på følgende:

1. Foreligger det et infiltrerende karsinom eller bare dysplasi (intraepitelial neoplasi)
2. Dersom det foreligger dysplasi, er denne lavgradig eller høygradig
3. Dersom det foreligger et infiltrerende karsinom, er dette plateepitelkarsinom, adenokarsinom eller evt. annen tumor

Dersom det morfologisk er vanskelig å avgjøre hva slags tumor som foreligger, bør det gjøres immunhistokjemisk undersøkelse (eks. CK5/6 og p40 for å påvise plateepiteldifferensiering).

Adenokarsinom

De fleste adenokarsinomer i spiserøret utvikles fra Barretts øsofagus (intestinal metaplasi), via lavgradig og høygradig dysplasi (intraepitelial neoplasi). Begrepet uviss dysplasi kan benyttes ved lett cellulær og/eller arkitektonisk irregularitet som ikke tilfredsstiller kravene til dysplasi, ved betennelse og ulcerasjon, dersom biopsimaterialet ikke er optimalt og dersom de cellulære forandringer ikke når overflateepitelet.

Ved Barretts øsofagus er muskularis mukosa ofte fortykket og oppsplittet. Dersom tumor infiltrerer i, men ikke gjennom muskularis mukosa, oppfattes dette som et intramukosalt karsinom.

Adenokarsinomer i spiserøret skal alltid undersøkes mhp. HER-2, primært ved immunhistokjemisk undersøkelse (52).

Immunhistokjemisk	HER-2 (53)
0 – +1	Negativ
+2	Usikker, gjør in situ hybridisering (FISH eller SISH)
+3	Positiv

Mikrosatelitt instabilitet (MSI) eller «mismatch repair protein» (MMR) undersøkes etter forespørsel fra kliniker.

Anamnese/funn: Aktuell vekt, vekttap siste seks måneder og funksjonsgrad (ECOG/WHO) skal registreres i pasientjournalen da det har betydning for prognose, valg av behandling og behov for ernæringstiltak.

ECOG/WHO FUNKSJONSGRAD

- 0 Asymptomatisk.
- 1 Symptomatisk, oppegående, kan utføre daglige gjøremål.
- 2 Symptomatisk, sengeliggende mindre enn 50 % av tiden, klarer personlig stell.
- 3 Symptomatisk, sengeliggende mer enn 50 % av tiden, klarer begrenset personlig stell.
- 4 Sengeliggende hele tiden, klarer intet personlig stell.
- 5 Død.

Vurdering ved øre-nese-hals-lege kan være indisert ved svulster i øvre del av spiserøret.

EUS:

Er best for lokoregional stadiuminndeling men har en del begrensninger. FNA hever resultatene (54–56).

CT:

Undersøkelse av hals, thorax og øvre abdomen, der dedisert spesialprosedyre (hydro-MDCT) har høyest sensitivitet og diagnostisk nøyaktighet. Undersøkelsen taes som ett sammenhengende volum fra kjevevinkel til nedre leverspiss, med distendert spiserør i to kontrastfaser. Da får man god framstilling av T3- og T4-tumores, ofte også av T2-tumores – med utbredelse i lengde og dybde, affeksjon av nabostrukturer samt metastaser til lever og lunger (57–59). CT har lavere spesifisitet for deteksjon av spredning til mediastinale lymfeknuter, spesielt de tumornære, bedre for lymfeknuter i cøliaki gebetet. Undersøkelsen gir best anatomisk kartlegging for planlegging av kirurgisk inngrep. Prosedyren bør utføres ved avdeling med spesiell radiologisk kompetanse og helst ved den institusjon hvor pasienten skal behandles. Undersøkelser som ikke er utført eller tolket på riktig måte, kan føre til feil stadiuminndeling eller forsinket behandling. Undersøkelser som ikke kan besvare nødvendige spørsmål vil kunne føre til fornyet undersøkelse, noe som også bør unngås av ressursmessige årsaker.

PET:

Har ingen rolle ved vurdering av tumors T-stadium (60;61). Synes å gi lite tilleggsinformasjon om regional lymfeknutestatus (CT = PET) (56;60;61). Har høyere sensitivitet enn MDCT for påvisning av okkulte fjernmetastaser og anbefales ved plateepitelkarsinom og T3N+ adenokarsinomer der dette får terapeutiske konsekvenser. Det foreligger heller ikke god dokumentasjon av nytteverdi for vurdering av behandlingsrespons (62). Metoden har foreløpig ingen dokumentert rutinemessig plass i utredningen, men kan brukes ved spesielle problemstillinger eller som et ledd i prosjekter / utprøving. PET er aktuelt ved spørsmål om residiv der annen bildediagnostikk er inkonklusiv og det får terapeutiske konsekvenser (62). Det er ikke dokumentasjon for at det er nødvendig å utføre PET på alle pasienter med kreft i spiserøret.

MR:

Foreløpig ingen dokumentasjon for at MR gir mer korrekt stadiuminndeling enn CT og EUS. MR indisert hvis det foreligger usikkerhet ved vurdering av mulig malignitet ved påviste leverlesjoner (MR bedre enn PET for påvisning av små levermetastaser) eller skjelettforandringer.

Kombinasjon av EUS-FNA og hydro-MDCT gir best lokoregional kartlegging.

Røntgen spiserøret/magesekk har ingen rutinemessig plass i primærutredningen, men kan eventuelt gjøres som tilleggsundersøkelse for å utrede stenoser

ANBEFALINGER

Pasienter med nyoppstått dysfagi skal henvises til øvre endoskopi (**evidensgrad D**).

Ved påvist spiserørskreft tas CT hals, thorax og abdomen, som dedisert spesialprosedyre (**evidensgrad B**).

EUS anbefales for stadielinndeling når dette kan få terapeutiske konsekvenser (**evidensgrad A**).

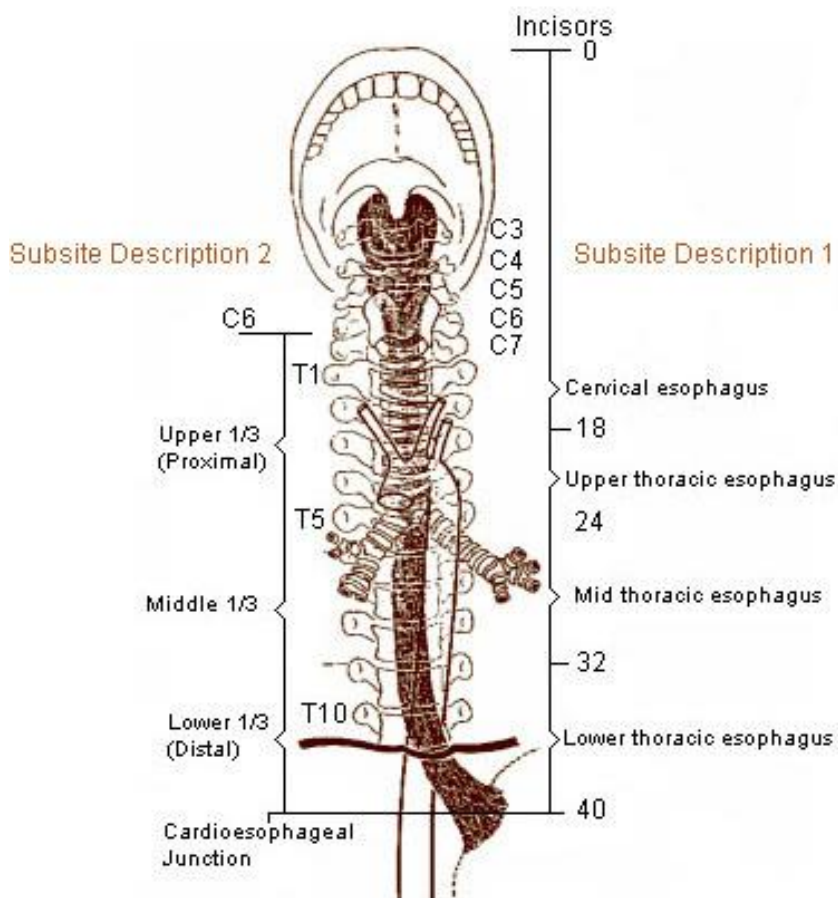
MR er ikke indisert rutinemessig (**evidensgrad A**).

PET-CT anbefales ved plateepitelkarsinom og T3N+ adenokarsinomer for deteksjon av fjernmetastaser når dette kan få terapeutiske konsekvenser (**evidensgrad B**)

4.4 Stadieinndeling

Klassifikasjon og stadieinndeling skal utføres i henhold til UICC/TNM klassifikasjon 8. utgave, 2017 (63). Svulster med episenter ≤ 2 cm distalt for gastroøsofageale overgang (øvre begrensnings av ventrikkelfoldene) og som også strekker seg proksimalt for denne, stadieinndeles og klassifiseres som spiserørskreft.

1. Cervicale øsofagus (C15.0): fra nedre kant av cricoidbrusken til jugulum (halsgropen), ca. 18 cm fra øvre tannrekke.
2. Intratorakale øsofagus
 - i) Øvre torakale (C15.3) fra jugulum til trakealbifurkaturen, ca. 24 cm fra øvre tannrekke
 - ii) Midtre torakale (C15.4) er proksimale halvdel av øsofagus fra trakealbifurkaturen til gastroøsofageale overgang. Distale avgrensning ca. 32 cm fra øvre tannrekke.
 - iii) Nedre torakale (C15.5) ca. 8 cm lang (inkluderer abdominale øsofagus). Distale halvdel av øsofagus mellom trakealbifurkaturen og gastroøsofageale overgang. Distale ende ca. 40 cm fra øvre tannrekke.
3. Gastroøsofageale overgang (C16.0).



Regionale lymfeknuter, uavhengig av primærtumors lokalisasjon, er lymfeknuter i drenasjeområdet for spiserøret, inklusive lymfeknuter ved truncus coeliacus og paraøsofageale lymfeknuter på halsen, men ikke supraclaviculære lymfeknuter.

TNM-klassifikasjon

- TX = Primærtumor kan ikke vurderes
- T0 = Ikke påvist primærtumor
- Tis = Carcinoma in situ/høygradig dysplasi
- T1 = Infiltrasjon i lamina propria, muscularis mucosae eller submucosa
- T1a = Infiltrasjon i lamina propria, muscularis mucosae
- T1b = Infiltrasjon i submucosa
- T2 = Infiltrasjon i muscularis propria
- T3 = Infiltrasjon i adventitia, men ikke inn i andre organer/strukturer
- T4 = Infiltrasjon i andre organer eller strukturer
- T4a = Tumor som infiltrerer plevra, perikard, vena azygos eller diafragma
- T4b = Tumor som infiltrerer nabostrukturer som f. eks. aorta, hvirvelcorpus, trakea

- NX = Regionale lymfeknuter kan ikke vurderes
- N0 = Ingen regionale lymfeknutemetastaser
- N1 = Spredning til 1-2 regionale lymfeknuter
- N2 = Spredning til 3-6 regionale lymfeknuter
- N3 = Spredning til 7 eller flere regionale lymfeknuter

- M0 = Ingen fjernmetastaser
- M1 = Fjernmetastaser

4.5 Klinisk TNM-stadium

Plateepitelkarsinom

STADIUM	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0, N1	M0
II	T2	N0, N1	M0
	T3	N0	M0
III	T3	N1	M0
	Any T	N2	M0
IVA	T4a, T4b	N0, N1, N2	M0
	Any T	N3	M0
IVB	Any T	Any N	M1

Adenokarsinom

STADIUM	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T1	N1	M0
IIB	T2	N0	M0
III	T2	N1	M0
	T3, T4a	N0, N1	M0
IVA	T1-T4a	N2	M0
	T4b	N0, N1, N2	M0
	Any T	N3	M0
IVB	Any T	Any N	M1

Patologisk TNM-stadium

Plateepitelkarsinom

STADIUM	T	N	M	GRAD	Tumorlokalisasjon
0	Tis (HGD)	N0	M0	1, X	Any
IA	T1	N0	M0	1, X	Any
	T1	N0	M0	2–3	Any
IB	T2–3	N0	M0	1, X	Lower, X
	T2–3	N0	M0	1, X	Upper, middle
IIA	T2–3	N0	M0	2–3	Lower, X
	T2–3	N0	M0	2–3	Upper, middle
IIB	T2–3	N0	M0	2–3	Upper, middle
	T1–2	N1	M0	Any	Any

forts.

IIIA	T1–2	N2	M0	Any	Any
	T3	N1	M0	Any	Any
	T4a	N0	M0	Any	Any
IIIB	T3	N2	M0	Any	Any
IIIC	T4a	N1–2	M0	Any	Any
	T4b	Any	M0	Any	Any
	Any	N3	M0	Any	Any
IV	Any	Any	M1	Any	Any

Adenokarsinom

STADIUM	T	N	M	GRAD
0	Tis (HGD)	N0	M0	1, X
IA	T1	N0	M0	1–2, X
IB	T1	N0	M0	3
	T2	N0	M0	1–2, X
IIA	T2	N0	M0	3
IIB	T3	N0	M0	Any
	T1–2	N1	M0	Any
IIIA	T1–2	N2	M0	Any
	T3	N1	M0	Any
	T4a	N0	M0	Any
OIIB	T3	N2	M0	Any
IIIC	T4a	N1–2	M0	Any
	T4b	Any	M0	Any
	Any	N3	M0	Any
IV	Any	Any	M1	Any

5 Behandling av dysplasi og kreft i tidlig stadium

5.1 Barretts øsofagus med lavgradig dysplasi

Barretts øsofagus (BØ) er en premalign tilstand som disponerer for høygradig dysplasi (Tis, HGD) og adenokarsinom (AK) i spiserøret, antall pasienter med kreft er økende. For å stille diagnosen må forandringene ved gastroskopi være av minst 1 cm lengde og inneholde den typiske intestinale metaplasien ved histopatologisk undersøkelse.

Ved gastroskopi må CM-klassifikasjonen anvendes (Prahakriteriene), der C er sirkulær og M maksimal utbredelse. Funnet må dokumenteres med et bilde der også lokaliserte forandringer innenfor BØ dokumenteres og angis i cm fra tannrekken.

Det skal tas 4-kvadrant biopsier hver 2. cm innenfor BØ på nummererte glass.

Ved fravær av dysplasi skal BØ med lengde 1–3 cm kontrolleres etter 5 år, 3–10 cm etter 3 år. Om BØ lengde er ≥ 10 cm skal pasienten henvises til et ekspertcenter, i praksis regionsykehus som gjør spiserørskirurgi. Etter fylte 75 år uten forekomst av dysplasi, er det ikke nødvendig med fortsatt endoskopisk overvåking. Ved uvis (indefinite) dysplasi tas kontroll biopsier etter 6 mndr med optimalisert refluksbehandling (PPI).

Alle synlige forandringer innenfor BØ skal reseseres for å oppnå optimal histopatologisk staging. Funn av lavgradig dysplasi (LGD) bekreftet av en ytterligere patolog, anbefales kontrollert etter seks måneder. Om dysplasi da ikke kan bekreftes, anbefales en ny kontroll etter ett år, og etter to negative kontroller standard overvåking, dvs avhengig av BØs lengde. Om derimot LGD bekreftes, skal pasienten tilbys ablasjon, som radiofrekvensablasjon (RFA) (64–66).

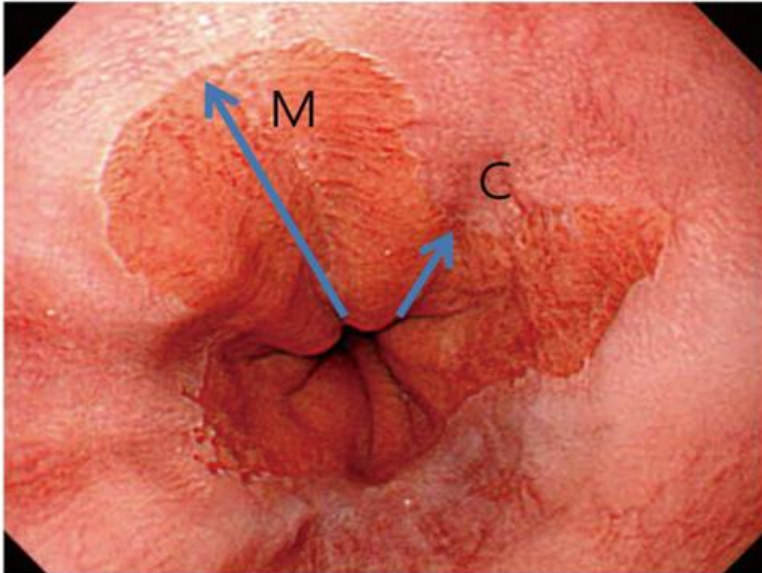
5.2 Barretts øsofagus med høygradig dysplasi og/eller adenokarsinom i tidlig stadium

I tillegg til behandling av LGD, er det følgende også i tråd med de nye ESGE retningslinjer som kom i 2017 (66). Retningslinjene beskriver dessuten ønsket kompetanse som et ekspertcenter bør inneha, inkludert en prospektiv registrering av pasienter med BØ i en database.

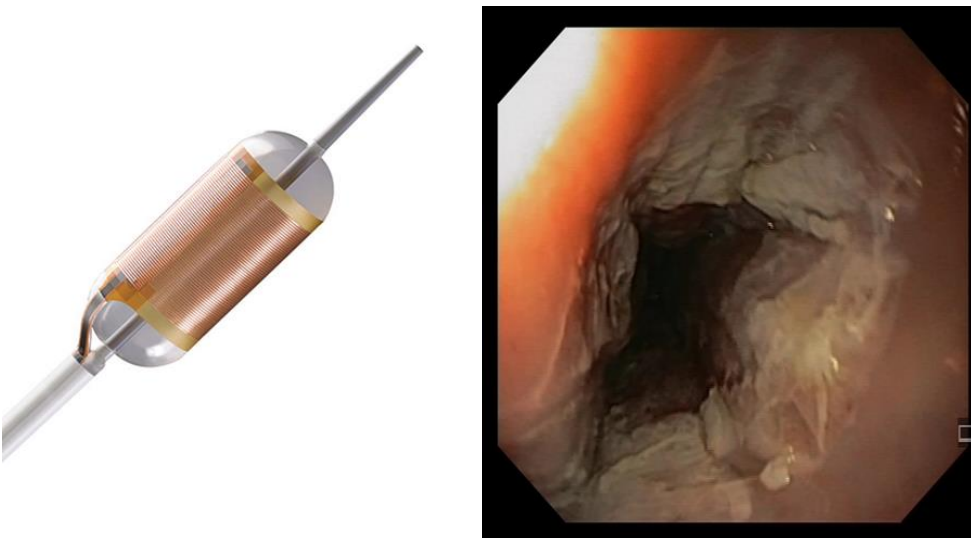
Ved bekreftet høygradig dysplasi (HGD, Tis) –og/eller adenokarsinom, T1a, skal pasienten tilbys endoskopisk behandling. Dette innebærer reseksjon av lokaliserte forandringer (EMR) kombinert med RFA av resterende BØ. Endoskopisk submukosal disseksjon (ESD) har ikke vist seg å gi bedre resultater enn EMR, som er en enklere og tidsmessig raskere teknikk (67;68). «Multi-band mucosectomy» eller gummibånd EMR er den enkleste og foretrukne metode. Ved T1b kan EMR også være aktuelt om pasienten er «borderline fit» for kirurgi, forutsatt fravær av lymfeknuter og en begrenset submukosal innvekst ($<500 \mu\text{m}$). Dette er pasienter som må diskuteres nøye i MDT møter for spiserørskreft.

Etter endoskopisk behandling bør kontroll med gastroskopi foretas hver 3. måned i ett år, deretter årlig. Ved eventuelt BØ bør hele området med BØ forsøkes fjernet med RFA.

For dysplasi og kreft I tidlig stadium utgående fra plateepitel (PE) gjelder det samme for endoskopisk behandling. Det betyr også her kirurgi fra og med T1b. Ved lesjoner over 15 mm, manglende løft og usikkerhet om innvekst i submukosa, vil om ikke kirurgi er aktuelt, ESD i erfarne hender være bedre enn EMR (69)



Figur 5.1 CM klassifikasjon av Barretts øsofagus



Figur 5.2 Rasiofrekvens ablasjon (RFA) i spiserøret



Figur 5.3 *Gummibånd EMR*

Pasienter med dysplasi og intramukosalt karsinom bør få tilbud om endoskopisk behandling (evidensgrad C)

Endoskopisk behandling bør sentraliseres til få sykehus (evidensgrad D).

6 Kirurgisk og onkologisk behandling med kurativ intensjon

6.1 Kirurgisk behandling

Kirurgisk behandling planlegges nærmest uten unntak i kurativ hensikt. Prognosen er først og fremst relatert til sykdomsstadium på operasjonstidspunktet og om det ved operasjonen oppnås en R0-reseksjon eller ikke. Totalt regner en med at omkring 20 % av pasientene med spiserørskreft gjennomgår operasjon med kurativ intensjon (70). Spiserørskirurgi bør utføres der det er tilstrekkelig logistikk for god preoperativ vurdering og tilstrekkelig antall pasienter (44–47).

Kriterier for kirurgi

For pasienter med spiserørskreft T1bN0M0 anbefales primært operasjon. For pasienter med sykdom i mer avansert stadium anbefales neoadjuvant behandling i tillegg (se punkt 5.3.1).

Kriterier for inoperabilitet/irresektabilitet

Pasienter med følgende funn bør primært ikke tilbys kurativ kirurgi: Pasienter med fjernmetastaser, innvekst i lunge, trachea, pericard, aorta eller spredning til supraklavikulære lymfeknuter. Pasienter med alvorlig hjerte/lungesykdom som medfører sterkt begrenset fysisk aktivitet, er heller ikke kandidater for kirurgi.

Inndeling av kreft i overgangen mellom spiserør/magesekk

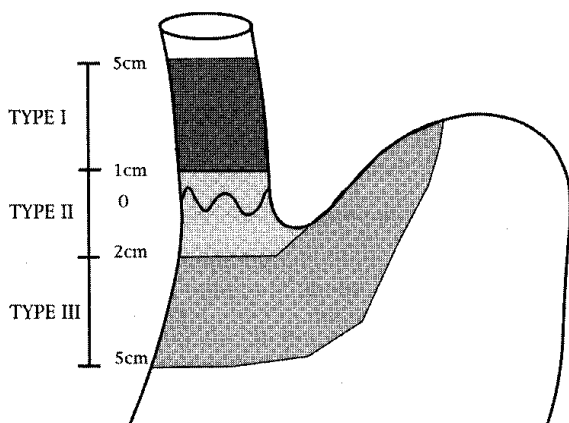
Siewerts klassifikasjon:

Siewerts klassifikasjon av cardia-nære tumores er ikke lenger relevant for prognose. Klassifikasjonen er imidlertid fortsatt nyttig til planlegging av kirurgisk behandling.

Type I: Sentrum av tumor proksimalt for den gastroøsofageale overgang – Utgangspunkt i Barrett-slimhinne.

Type II: Omfatter den gastroøsofageale overgang, både proksimalt og distalt (den egentlige cardiacancer).

Type III: Lokalisert distalt for den gastroøsofageale overgang (magesekken).



Figur 6.1

Svulster i den gastroøsofageale overgangen er nesten uten unntak adenokarsinomer. Type III-kreft klassifiseres som magesekkreft og behandles som slik med total gastrektomi og øsofagojejunostomi. Type I kreft klassifiseres som spiserørskreft og behandles med reseksjon av spiserør og (vanligvis) øsofagogastrostomi. Type II kreft oppfattes nå av de fleste som spiserørskreft og behandles som dette, men noen vil fortsatt gjøre total gastrektomi og øsofagojejunostomi.

Plateepitelkarsinomer behandles som spiserørskreft.

6.1.1 Valg av operasjonsmetode

Kirurgisk tilgang: Spiserøret kan fjernes kirurgisk med tilgang via brysthule (vanligvis høyresidig torakotomi) eller via mellomgulvet (transhiatalt) og jugulum. I en europeisk randomisert studie fant man ingen forskjell i 5-års overlevelse ved transtorakal versus transhiatal reseksjon ved distale adenokarsinomer. Ved Siewert type I-svulster var det imidlertid 14 % bedre overlevelse etter transtorakal reseksjon og utvidet to-felts lymfeknudedisseksjon enn ved transhiatal tilgang (14). Det er antatt at komplikasjonsfrekvens hos pasienter som får utført transhiatal tilgang, er lavere enn ved transtorakal tilgang, og denne tilgangen bør derfor anbefales hos gamle og skrøpelige pasienter (12;13) (**evidensnivå 1b**). Ved transtorakal reseksjon anbefales glandeltolett i mediastinum og glandeltolett i øvre abdomen som inkluderer glandler i cardia, periventrikulært (stasjon 3) ved arteria gastrica sin (stasjon 7) og truncus coeliacus (stasjon 9). Glandeltolett i mediastinum bør inkludere glandler svarende til carina og lymfoid vev mellom aorta og vena azygos.

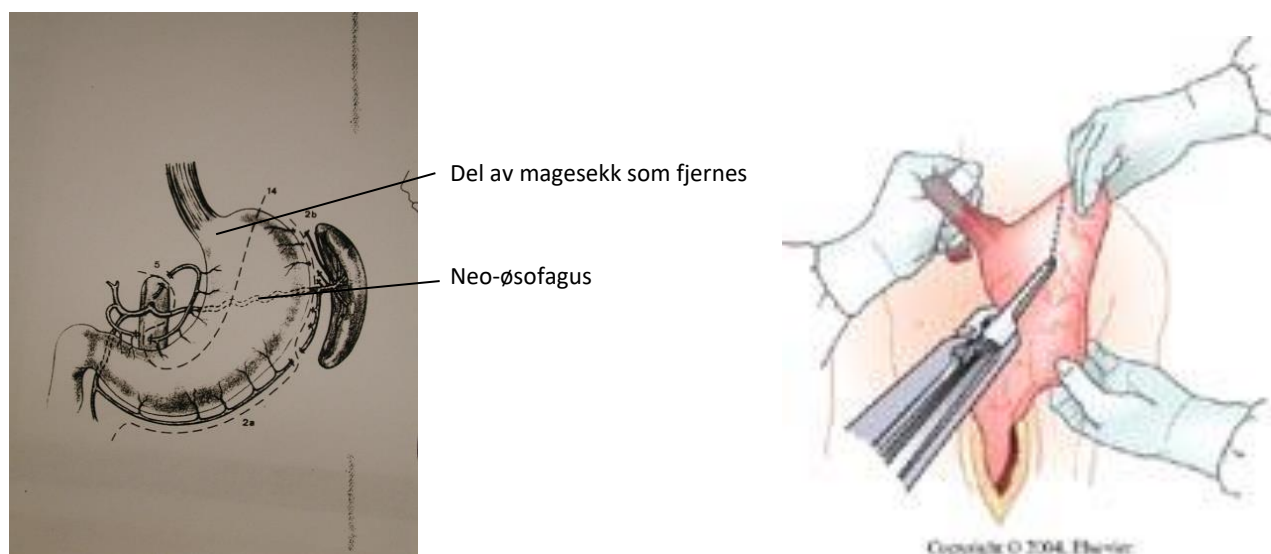
Ved adenocarcinom, og spesielt plateepitelcarcinom, foreligger det betydelig risiko for submukosal tumorutbredelse. Tumornær reseksjonskant kan således øke risiko for ufri rand og ha betydning for prognose. Det foreligger evidens for at en reseksjonsmargin for adenokarsinomer på mindre enn 3 cm, målt in vivo, har negativ prognostisk betydning (71;72).

Operasjonen kan utføres åpent eller thoracolaparoskopisk. Begge metoder er etablert i Norge.

Andelen mini-invasiv kirurgi for spiserørskreft er økende. En internasjonal undersøkelse i regi av ISDE (International Society for Diseases of the Esophagus) fra 2014 blant 1118 spiserørskirurger viste at 43 % brukte miniinvasiv teknikk, en betydelig økning fra rundt 14 % ved den forrige undersøkelsen fra 2007 (73). To prospektive studier har rapportert lovende resultater i gruppen med total minimal invasiv og hybrid minimal invasiv reseksjon av spiserør sammenlignet med gruppen med åpen operasjon (74;75). Disse studiene viste lengre operasjonstid, mindre blødning, færre lungekomplikasjoner, kortere sykehusopphold og bedre livskvalitet i gruppen med minimal invasiv kirurgi versus gruppen med åpen operasjon. Flere retrospektive og case-kontroll studier (76;77) har vist lignende resultater hvor pasientene i minimal invasiv gruppe kommer best ut i forhold til disse parametere. I 2019 ble det vist i en prospektiv randomisert studie at færre pasienter (34 %) i gruppen med hybrid tilgang hadde alvorlige intraoperative og postoperative komplikasjoner sammenlignet med pasientene (64 %) i gruppen med åpen tilgang (78). Minimal invasiv operasjon er teknisk krevende, og dokumentasjon så langt (76;77) tilsier at dette ikke gir bedre langtidsoverlevelse enn ved konvensjonell åpen kirurgi. Miniinvasiv tilgang supplert med robotassistert teknikk ble beskrevet i 2003 (79), og i perioden 2007–2017 er 491 operasjoner fra 12 studier rapportert i en metaanalyse (80). Fordeler med denne teknikken gjelder særlig i torakale del av operasjonen. På grunn av bedre tilgang, bruk av leddede instrumenter og eliminasjon av fingertremor blir det lettere å sy intratorakal anastomose og å utføre presis lymfeknudedisseksjon langs nerver og luftveier. Det er også ergonomisk en fordel for kirurgen å kunne sitte i mer fysiologisk stilling i en konsoll under inngrepet sammenlignet med uten assistanse fra robot. Derfor er det sannsynlig at

robotassistert teknikk ved miniinvasiv reseksjon raskt vil øke i omfang. En populasjonsbasert studie fra USA basert på en nasjonal kreftdatabase for perioden 2010–2012, viste at 30.7 % fikk minimal invasiv reseksjon av spiserør og innen denne gruppen fikk 17.6 % robotassistert reseksjon (81).

Når svulsten er lokalisert nederst i spiserøret, kan man foreta distal reseksjon av spiserør, men hyppig fjernes hele spiserøret. Som erstatning konstrueres et rør av magesekken, som anastomoseres til proksimale del av spiserøret, enten i øvre del av thorax eller på halsen. Som alternativ til magesekk kan man også bruke colon som substitutt for spiserøret. Et tredje alternativ er tynntarm, som rekker opp til carina. Ved svulster lokalisert i cervikale del av spiserøret, kan man erstatte denne delen med et fritt transplantat av tynntarm.



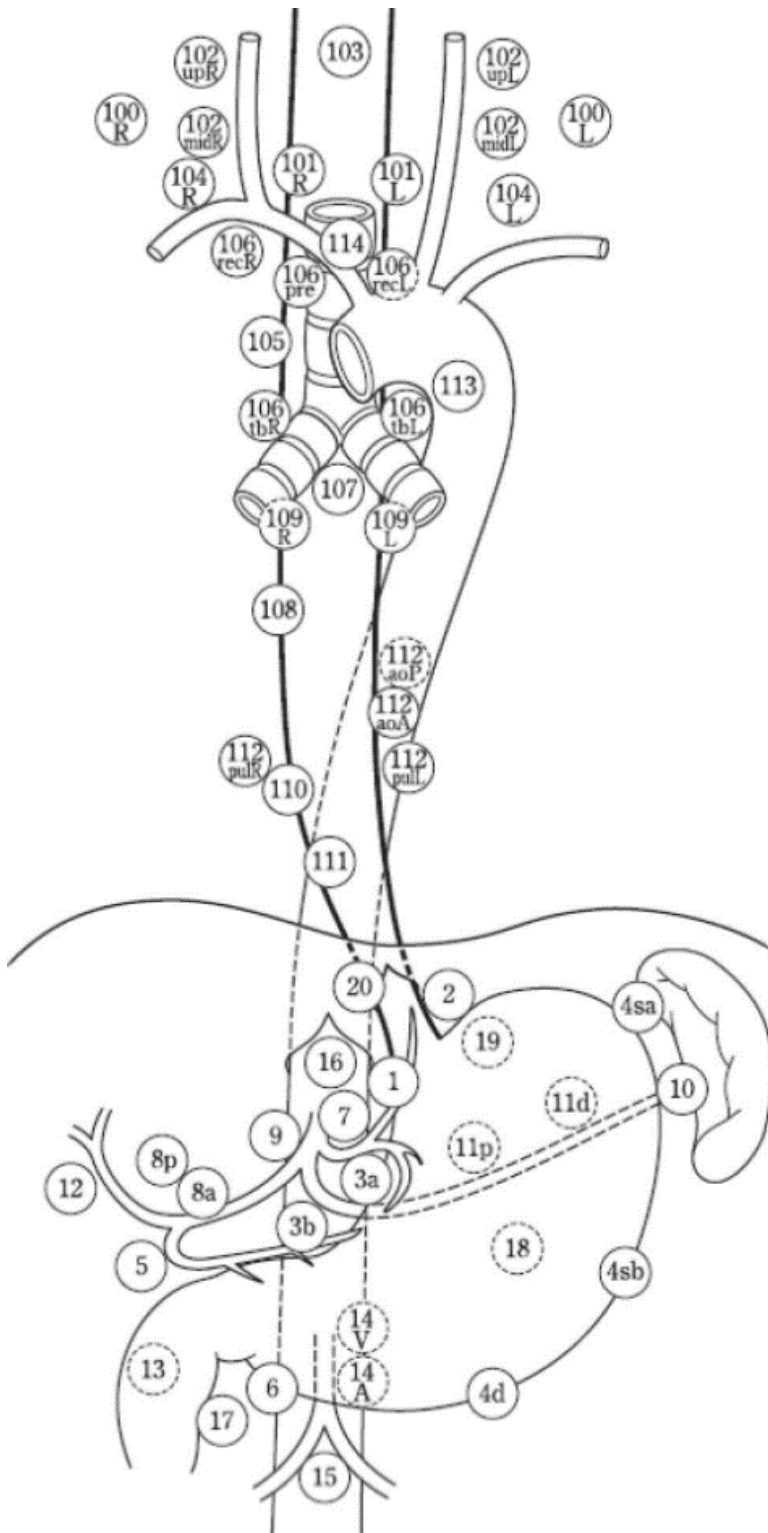
Figur 6.2 Teknikk ved konstruksjon av magesekkrør (Sabiston Textbook of surgery 2012 (82))

6.2 Lymfeknutedisseksjon ved spiserørskreft

Metastaser til lymfeknuter er vanlig ved kreft i spiserøret og nært relatert til T-stadium og prognose. Andelen pasienter med påviselige lymfeknutemetastaser (51 %) øker (71 %) når lymfeknutene undersøkes immunhistokjemisk. Tilstedeværelsen av mikrometastaser påvirker også prognosen negativt. Immunhistokjemi viste også «skip metastaser» hos 66 %.

Spredning i lymfebaner opptrer langs spiserøret til regionale lymfeknuter og ikke-regionale lymfeknuter i et submucøst nettverk, men også gjennom muskularis propria til regionale lymfeknuter og fjerne lymfeknuter via ductus thoracicus. Primærtumors lokalisasjon og til en viss grad histologisk type (adenokarsinom eller plateepitelkarsinom) bidrar til lymfeknute-metastaser på hals, bryst- og bukhule.

Ekstensiv lymfeknutedisseksjon antas å bedre overlevelse, men det er ikke entydig hva som er nødvendig eller tilstrekkelig lymfeknutedisseksjon for kirurgisk kontroll med lokalisert kreftsykdom i spiserøret. Komplette disseksjon av alle lymfeknuter tilhørende spiserøret innebærer tre-felts lymfeknutedisseksjon i abdomen, mediastinum og på hals. Behandlingen er omdiskutert og ikke vanlig standard i Europa på grunn av øket risiko for skade på naboorgan og usikker overlevelsesgevinst. Flere har etterlyst en standardisering av lymfeknutedisseksjon.



Figur 6.3

Lymfeknutestasjoner er godt karakterisert i abdomen og det foreligger konsensus for lymfeknutedisseksjon i mediastinum.

Strategi for lokal kontroll med lymfeknutespredning og valg av lymfeknutedisseksjon vil være førende for valg av kirurgisk prosedyre.

Lymph node station	Rate of lymph node metastasis (%)		
	Type I	Type II	Type III
1	30.0	42.1	58.1
2	20.0	20.6	24.2
3	30.0	23.4	43.5
4sa	0.0	5.6	14.5
4sb	0.0	2.8	8.1
4d	0.0	1.2	10.2
5	0.0	3.5	3.5
6	0.0	2.6	3.6
7	40.0	22.4	14.5
8	0.0	6.7	13.6
9	0.0	13.3	8.6
10	0.0	3.9	12.3
11p	0.0	14.0	15.5
11d	0.0	6.3	7.1
12	0.0	0.0	3.3
16	0.0	12.2	20.7
Mediastinal	40.0	21.3	12.5

Plateepitelkarsinom

Plateepitelkarsinom opptrer i alle områder av spiserøret med risiko for spredning til lymfeknuter på hals, mediastinum og abdomen.

Tumors lokalisasjon er avgjørende for hvor vil man kunne vente spredning til lymfeknute-stasjoner på hals, i mediastinum og abdomen (tabell 6.1).

En metaanalyse over to- og tre-felts lymfeknutedisseksjon viste overlevelsesgevinst blant pasienter med plateepitelkarsinom. Relativ risiko (RR) for død var høyere for to-felts lymfeknutedisseksjon etter ett år (1.16, 95 % CI: 1.09 – 1.24), 3 år (1.44, 95 % CI: 1.19 – 1.75) og 5 år (1.37, 95 % CI 1.18 – 1.59).

Med bakgrunn i utbredt lymfeknutespredning ved plateepitelkarsinom er det støtte for tre felts lymfeknutedisseksjon ved denne diagnosen.

Primærtumors lokalisasjon	Andel pasienter med lymfeknutespredning i tre felt		
	Hals (%)	Mediastinum (%)	Abdomen (%)
Øvre del	42	20	8
Midtre del	33	35	14
Nedre del	36	34	43

Adenokarsinom

Adenokarsinom i spiserøret er nært lokalisert til overgangssonen mellom plateepitel og sylinderepitel (GEJ). Siewerts og Nishis klassifisering av tumors origo er nært knyttet til lymfeknuteaffeksjon. Flere har kartlagt utbredelsen av lymfeknutemetastaser men tallmaterialet for Siewert I er ofte begrenset.

Siewert I: er rapportert med metastase rater i mediastinale lymfeknuter på 40 %.

Stasjon No 1–3: 20–30 % og stasjon 7: 40 %. Det var få pasienter i denne gruppen.

Siewert II: er rapportert med metastase rater i mediastinale lymfeknuter på 21 %.

Stasjon No 1–3: 20–42 %, stasjonene 7–9: 7–22 %, stasjonene 10–11: 4–14 % og stasjon 16: 12 %

Siewert III: er rapportert med metastase rater i mediastinale lymfeknuter hos 13 %.

Stasjon No 1–3: 24–58 %, stasjon 4: 8–15 %, stasjonene 7–9: 9–15 %, stasjonene 10–1: 7–16 %, stasjon 12: 3 % og stasjon 16: 21 %.

	Metastatic incidence (%)	
	AC	SCC
No. 1	147/369 (39.8)	21/47 (44.7)
No. 2	122/364 (30.8)	12/48 (25.0)
No. 3	156/376 (41.5)	17/49 (34.7)
No. 4sa	14/326 (4.3)	0/8 (0)
No. 4sb	8/298 (2.7)	0/7 (0)
No. 4d	8/280 (2.9)	1/6 (16.7)
No. 5	4/239 (1.7)	0/6 (0)
No. 6	2/258 (0.8)	0/6 (0)
No. 7	98/367 (26.7)	8/46 (17.4)
No. 8a	16/325 (4.9)	1/42 (2.4)
No. 9	35/300 (11.7)	3/42 (7.1)
No. 10	21/221 (9.5)	0/6 (0)
No. 11p	53/309 (17.2)	1/34 (2.9)
No. 11d	11/176 (6.3)	0/7 (0)
No. 12a	1/72 (1.4)	1/4 (25.0)
No. 16a2	18/125 (14.4)	1/9 (11.1)
No. 16b1	6/32 (18.8)	1/6 (16.7)
No. 19	7/143 (4.9)	1/16 (6.3)
No. 20	2/137 (1.5)	0/23 (0)
Lower mediastinal nodes	34/188 (18.1)	12/48 (25.0)
Middle mediastinal nodes	8/40 (20.0)	8/42 (19.0)
Upper mediastinal nodes	3/19 (15.8)	3/36 (8.3)
Cervical nodes	2/10 (20.0)	3/19 (15.8)

En annen studie kartla lokalisasjon av lymfeknutemetastaser ved både adenokarsinom og plateepitelkarsinom ved gastroøsofageal overgang (Siewert type II).

Studien viser høy frekvens av metastaser i lymfeknuter på hals (16–20 %), øvre mediastinum (8–16 %), midtre mediastinum (20 %) og nedre mediastinum (18–25 %).

Stasjon No: 1–3 var affisert i 20–45 %, stasjonene 7–9 var affisert i 2–27 %,

Stasjonene 10–11 var affisert i 0–17 % og stasjon 16 i 11–19 %.

Det er vanskelig å gi anbefaling for lymfeknutedisseksjon ved kreft i overgangssonen mellom spiserør og magesekk. Flere studier har vist høy forekomst av metastaser til stasjon 16, men det er enn så lenge ingen anbefalinger for preparering av denne stasjonen utenfor prospektive studier.

En midlertidig anbefaling for adenokarsinom ved GEJ, i påvente av resultater fra japansk studie (avsluttet i 2017) kan innebære lymfeknutedisseksjon i mediastinum og abdomen men ikke på hals.

Siewert I: øvre, midtre og nedre mediastinum samt stasjon No1, 2, 3a, 7, 19 og 20 i abdomen.

Siewert II: øvre, midtre og nedre mediastinum samt stasjon No1, 2, 3a, 7, 8a, 9, 11p, 19 og 20 i abdomen.

Siewert III: No 1, 2, 3a, 4sa, 4sb, 4d, 7, 8a, 9, 11p, 19 og 20 i abdomen.

ANBEFALING

Ved svulst i spiserørets øvre og midtre tredjedel anbefales to-felts lymfeknutedisseksjon (**evidensgrad B**).

Pasienter med distal spiserørskreft som tåler større kirurgiske inngrep, bør få utført transtorakal (åpen eller miniinvasiv) reseksjon (**evidensgrad B**).

6.2.1 Postoperativt regime

Postoperativt kan pasienten begynne å drikke etter få dager. Tidlig enteral ernæring via jejunumkateter eller nasoduodenal sonde reduserer postoperativ morbiditet (lungekomplikasjoner og anastomoselekkasje) (83) (**evidensnivå 1a**). Med epidural smertelindring kan pasientene mobiliseres nærmest umiddelbart.

ANBEFALING

Etter reseksjon av spiserøret bør pasientene få tidlig enteral ernæring (**evidensgrad B**).

6.2.2 Komplikasjoner

Totalt finner man komplikasjoner hos 30–65 % etter reseksjon av spiserøret. De hyppigste komplikasjonene er pneumoni hos inntil 30 % og plevravæske. Anastomoselekkasje forekommer i 1–24 %, lymfelekkasje 1–2 % og recurrensparese 1–2 %. Sykehusmortalitet er rapportert fra 2–10 %, bør være under 5 %. Ved bruk av magesekk som spiserørsubstitutt er en del

pasienter plaget med magesekketensjon. Det er lite dokumentasjon for at pyloroplastikk reduserer postoperativ magesekketensjon (84) ([evidensnivå 1b](#)).

6.3 Patologi – Besvarelse av spiserørsresektater

Opplysninger på remissen som følger preparatet

- Neoadjuvant behandling: ja/nei
- Hva resektatet omfatter: bare spiserøret eller spiserøret og del av magesekk
- Tumors lokalisasjon
- Innhold i eventuelle separate glass

Håndtering av preparatet før fiksering

Oppklipping av resektatet og oppspenning på korkplate. Dersom resektatet består av både spiserøret og magesekk, bør magesekken klippes opp langs curvatura major og langs stiftede reseksjonsrender.

Håndtering av preparatet etter fiksering

Det anbefales å fotografere resektatet og tegne inn/markere snittuttak.

Snittuttak utføres etter anbefaling i «Veileder i biopsibesvarelse av maligne svulster»

Besvarelse fra patologen bør inneholde følgende opplysninger

- Tumors lokalisasjon, bare i spiserøret eller både i spiserøret og magesekk, evt. hvor stor andel av tumor er lokalisert i magesekk
- Tumors histologiske type, plateepitelkarsinom, adenokarsinom eller annet.
- Differensieringsgrad
- Tumors største diameter på overflaten
- Infiltrasjonsdybde
- Avstand til proksimale og distale reseksjonsrand
- Avstand til sirkumferent reseksjonsrand i spiserøret, evt. langs curvatura major og/eller minor i magesekk
- Tumorinfiltrasjon i kar/perinevralt
- Antall lymfeknuter med metastaser/totalt antall lymfeknuter
- Regresjonsgrad etter neoadjuvant behandling
- SNOMED/NORPAT-kode
- TNM-klassifisering (8. utgave) (63)

Konferer for øvrig

Veileder i biopsibesvarelse av maligne svulster. 3. utg. Oslo: Den norske patologforening; 2016 (85).

6.4 Onkologisk behandling

6.4.1 Neoadjuvant/adjuvant behandling

Strålebehandling i kombinasjon med kjemoterapi før kirurgi

Plateepitelkarsinom vs. Adenokarsinom

Det er som kjent to hovedformer av spiserørskreft, plateepitelkarsinom (PEK) og adenokarsinom (AK). Historisk har disse blitt behandlet likt, og kliniske studier skilte tidligere ikke mellom

dem. Dog er det økende kunnskap om at disse skiller seg både hva gjelder patogenese, epidemiologi, tumorbiologi og prognose.

«The Cancer Genomic Atlas research network» har utført omfattende molekylære analyser på 164 spiserørssvulster, 359 magesekk AK og 36 overgangs AK. De viste bl.a. at PEK i spiserør lignet mer på PEK i andre organ enn de lignet på AK i spiserør. AK i spiserør hadde en liknende fenotype som den kromosomalt instabile varianten av magesekkreft (86). Det er enighet om at gastroøsofageal kreft ikke lenger kan ses på som en enkelt sykdom, og de fleste av dagens studier rekrutterer ikke lenger en blanding av AK og PEK, spesielt fordi PEK er mer strålefølsom.

Likevel er det fortsatt uavklart hvordan histologien skal styre behandlingsstrategien, og ofte vil framgangsmåten være lik for begge typer, i hvert fall initialt. Et PEK i spiserør som går i komplett remisjon på radiokjemoterapi vil noen vurdere å observere uten kirurgi, mens de færreste vil anbefale dette for et AK i spiserør. Videre er det ikke avklart hvilken strategi som er best i forhold til et resektabelt AK i spiserør; neoadjuvant radiokjemoterapi, neoadjuvant kjemoterapi eller perioperativ kjemoterapi.

Det har skjedd en stor utvikling i behandling av spiserørskreft de siste to tiårene både hva gjelder kirurgiske teknikker og onkologisk behandling. Med unntak av de tidligste stadier vil behandlingen som oftest være multimodal.

Begrenset sykdom (cT1 cN0 M0)

Ved begrenset sykdom er kirurgi alene å foretrekke (se kirurgikapittel over). Nyttien av neoadjuvant onkologisk behandling ved begrenset sykdom er usikker, siden antallet av pasienter med begrenset sykdom og som har blitt inkludert i prospektive randomiserte studier er lavt. En fase III studie fra 2014 randomiserte 195 pasienter med spiserørskreft i stadium I og II til neoadjuvant radiokjemoterapi før kirurgi eller kirurgi direkte. Det forelå ingen 3 års overlevelseshforskjell, den postoperative mortalitet var høyere med neoadjuvant behandling, og studien ble derfor stoppet. Neoadjuvant radiokjemoterapi besto i 45 Gy fordelt på 25 fraksjoner over 5 uker, og to CiFu-kurer konkomitant (87).

For de pasientene som ikke ønsker kirurgi eller er medisinsk inoperable, kan definitiv radiokjemoterapi vurderes (se under).

cT2 cN0 M0

Verdien av neoadjuvant behandling ved cT2N0M0 er usikker. Studier og metaanalyser er ofte av begrenset verdi pga. få antall pasienter, heterogenitet mht. tumortyper, stråledoser, kjemoterapiregimer, preoperativ staging og kirurgisk radikalitet (87). Flere studier har ikke vist bedret overlevelse sammenlignet med kun kirurgi (87–91), og i en av studiene (87) påviste man signifikant økt postoperativ mortalitet i kombinasjonsarmen. Preoperativ presisjon mht. klinisk stadium er beheftet med usikkerhet både når det gjelder cT-, men særlig cN-stadium. I flere av de nevnte materialene (87–89) viste det seg ved histologisk undersøkelse av resektat å foreligge pN+ i > 50 % av tilfellene til tross for at preoperativ staging tilsa cN0. Dette hadde likevel ikke betydning for overlevelse. I en retrospektiv gjennomgang av et større materiale fra amerikanske National Cancer Data Base fant man at det var bedre median total overlevelse hos pasienter som fikk neoadjuvant behandling, uavhengig av senere patologisk stadium, enn hos de som gikk til kirurgi direkte og som fikk oppjustert patologisk stadium i forhold til klinisk stadium (92). Nyttien ved neoadjuvant behandling ved cT2N0M0 er derfor i øyeblikket uklar. Sett i lys av resultatene fra CROSS-studien (93) og usikkerheten ved klinisk staging, med høy

grad av understaging, anbefales neoadjuvant behandling til pasienter med cT2N0M0 spiserørskreft.

Lokalavansert sykdom (cT2–4 eller cN1–3 M0)

Flere studier og metaanalyser har vist at neoadjuvant behandling med enten kjemoterapi eller radiokjemoterapi øker R0 reseksjonsraten og bedrer overlevelsen (15;93–101). I en fase II studie (102) er det funnet høy forekomst av histologisk komplette remisjoner både etter neoadjuvant kjemoterapi (9 %) og etter radiokjemoterapi (28 %). Tidligere studier har vist at pasienter med komplett remisjon har bedre overlevelse (103;104). Neoadjuvant onkologisk behandling er i dag ansett som standardbehandling ved resektabel lokalavansert spiserørskreft.

Plateepitelkarsinom (PEK)

Metaanalyser og en nylig fase III studie viser at pasienter med lokalavansert sykdom har nytte av preoperativ kjemoterapi, og sannsynligvis i enda større grad nytte av preoperativ radiokjemoterapi sammenlignet med kirurgi alene (15;94;95;105). Internasjonalt anbefales neoadjuvant radiokjemoterapi framfor neoadjuvant kjemoterapi før kirurgi ved resektabelt PEK.

Den nederlandske CROSS studien randomiserte 368 pasienter med resektabel, lokalavansert kreft i spiserøret eller gastroøsofageal overgang (klinisk stadium T1N1M0 eller T2–3N0–1M0 etter TNM6) til enten neoadjuvant radiokjemoterapi og kirurgi eller til kirurgi alene. 75 % av pasientene hadde AK og 23 % hadde PEK. Man fant signifikant forlenget 5-års overlevelse i kombinasjonsarmen sammenlignet med kirurgi alene (47 % vs. 34 %) (15). Det var dobbelt så høy median overlevelse i kombinasjonsarmen sammenliknet med kirurgi alene (49 vs. 24 mnd.). Videre fant man en patologisk komplett respons (pCR) hos 29 % i kombinasjonsarmen. Blant AK var det 23 % pCR, og blant PEK var det 49 % pCR. Subgruppeanalyser viste størst gevinst av den neoadjuvante radiokjemoterapien for pasienter med PEK i spiserøret, og en noe mindre, men likevel signifikant overlevelsesgevinst for pasienter med AK.

I en oppdatert analyse av CROSS studien har det kommet 8 års overlevelsesdata (93). Denne viste for PEK en median overlevelse på 81,6 mnd. vs. 21,1 mnd. (HR 0,48) til fordel for kombinasjonsarmen. For AK var median overlevelse for på 43,2 mnd. vs. 27,1 mnd. (HR 0,73) til fordel for kombinasjonsarmen.

På bakgrunn av denne og tidligere studier er rutinen i Norge i dag å gi neoadjuvant radiokjemoterapi ved lokalavansert, resektabel både PEK og AK i spiserøret etter CROSS-regimet (41,4 Gy fordelt på 23 fraksjoner og konkomitant 5 ukentlig paclitaxel-karboplatin kurer).

To prospektivt, randomisert kontrollerte studier som sammenlignet definitiv radiokjemoterapi vs. en trimodal behandlingsstrategi med neoadjuvant radiokjemoterapi etterfulgt av kirurgi viste ingen forskjell i overlevelse, men man fant bedre lokal kontroll og mindre behov for palliative prosedyrer når kirurgi var del av den multimodale behandling (106;107). Således kan definitiv radiokjemoterapi etterfulgt av tett oppfølging og vurdering for kurativ kirurgi ved behov være et alternativ, men en slik strategi bør fortrinnsvis være i regi av en studie. Vi har per i dag ingen data som sammenligner neoadjuvant radiokjemoterapi + kirurgi vs. definitiv radiokjemoterapi og kurativ kirurgi ved behov. En slik studie er under planlegging, den såkalte NEEDS- studien. Ved god klinisk respons på neoadjuvant radiokjemoterapi randomiseres pasienter med PEK til kirurgi eller kun observasjon med tett oppfølging + senere kurativ kirurgi ved tilbakefall.

Adenokarsinom (AK)

På bakgrunn av metaanalyser og større prospektivt, randomisert kontrollerte studier, kan både perioperativ kjemoterapi som det gis ved magesekkreft og neoadjuvant radiokjemoterapi beskrevet over anses som standardbehandling ved lokalavansert AK i spiserør inklusive gastroøsofageale overgang (94;96;101).

Den omdiskuterte MAGIC studien etablerte perioperativ kjemoterapi ved AK i magesekk, distale spiserør og cardia. Denne påviste en bedring i 5-års overlevelse fra 23 % til 36 % for pasienter med resektabel tumor i stadium II og III som ble behandlet med 6 kurer (3 pre- og 3 postoperativt) perioperativ ECF (epirubicin, cisplatin og kontinuerlig infusjon med 5-FU) sammenlignet med kirurgi alene. Studien inkluderte totalt 503 pasienter med adenokarsinom i distale spiserør (11 %), cardia (15 %) eller magesekk (74 %). Det var imidlertid kun 55 % som startet den postoperative behandlingen og 42 % som fullførte alle 6 kurene (108).

Senere har den tyske FLOT4-AIO studien vist at et trippelregime med oxaliplatin, 5FU og docetaxel perioperativt (4 kurer før og 4 kurer etter kirurgi) ga bedre median- og 3-års overlevelse enn perioperativ ECF/ECX ved resektabel AK i magesekk og gastroøsofageal overgang (109). Majoriteten hadde cT3–4cN+, og 56 % var overgangskreft. Den viste en median overlevelse på 35 mnd. vs. 50 mnd. (HR 0,77) og 3- års overlevelse på 48 % vs. 57 % til fordel for FLOT (110). Dette regimet har nå i stor grad erstattet perioperativ ECX/EOX ved stadium II–III adenokarsinom i magesekk og cardia.

Om neoadjuvant radiokjemoterapi etter CROSS regimet eller en perioperativ strategi etter FLOT eller MAGIC opplegg er å foretrekke er ikke avklart, men det pågår studier som undersøker dette. ESOPEC studien sammenligner perioperativ kjemoterapi etter FLOT protokoll med neoadjuvant radiokjemoterapi etter CROSS protokoll ved multimodal behandling av ikke-metastatisk resektabel AK i spiserør og gastroøsofageal overgang (111).

Det er heller ikke endelig avklart om neoadjuvant radiokjemoterapi eller neoadjuvant kjemoterapi er å foretrekke. Den skandinaviske NEORES 1 studien randomiserte 181 pasienter med resektabel spiserørskreft inklusive Siewert type 1 og 2 til enten neoadjuvant kjemoterapi eller neoadjuvant radiokjemoterapi etterfulgt av kirurgi. Kjemoterapien besto av 3 CiFu kurer, og stråleterapien besto av 40 Gy fordelt på 20 fraksjoner gitt konkomitant med de to siste CiFu kurene. 27 % av pasientene hadde SCC og 73 % hadde AK. Primært endepunkt var komplett patologisk respons (cPR). Til tross for at man fant en signifikant høyere andel med pCR (9 vs. 28 %), høyere R0 reseksjonsrate og lavere andel med lymfeknutespredning til fordel for neoadjuvant radiokjemoterapi, fant man ingen forskjell i 3-års og 5 års overlevelse (47 vs. 48 %) (102;112).

Ytterligere to relativt små, men randomiserte studier har heller ikke klart å vise noen forskjell mellom neoadjuvant kjemoterapi vs. neoadjuvant radiokjemoterapi (113;114). Alle 3 studiene inkluderte overveiende AK i spiserøret/gastroøsofageal overgang.

I den nederlandske CRITICS studien sammenlignes perioperativ kjemoterapi etter MAGIC-studie opplegg mot samme neoadjuvante kjemoterapi, men adjuvant radioterapi med konkomitant cisplatin og capecitabin ved resektabel stadium Ib – III magesekk- og overgangskreft. Kirurgien var standardisert og innebar modifisert D2 lymfeknutedisseksjon. Denne viste ingen tilleggs gevinst av postoperativ radiokjemoterapi hos pasienter som hadde fått neoadjuvant kjemoterapi (115).

I den pågående TOPGEAR studien sammenlignes perioperativ kjemoterapi etter MAGIC-studie opplegg mot neoadjuvant kjemoterapi + radiokjemoterapi og adjuvant kjemoterapi ved resektabel stadium Ib – III (unntatt T2N0) magesekk- og overgangskreft (116). 27 % av pasientene hadde kreft i gastroøsofageal overgang. En interim-analyse har vist lik hematologisk toksisitet i begge behandlingsarmene, litt mer øsofagitt i stråleterapiarmen, men ellers ingen forskjell i toksisitet.

Strålehandling og kirurgi

Det finnes ikke nyere dokumentasjon for overlevelsesgevinst etter neoadjuvant radioterapi (uten cytostatika) og kirurgi sammenlignet med kirurgi alene (**evidensnivå 1a**), og heller ikke for adjuvant (postoperativ) stråle- eller cytostatikabehandling (94;117).

Kjemoterapi og kirurgi

Ved kreft i gastroøsofageale overgang behandles pasientene alternativt perioperativt med cytostatica (108).

Adjuvant behandling ved R1

Pasienter som er operert direkte uten neoadjuvant behandling, og med ufrie reseksjonsmarginer, bør indikasjon for adjuvant behandling vurderes i multidisplinært møte (115).

ANBEFALING

Basert på eksisterende metanalyser er rutinen i Norge å gi neoadjuvant kjemoradioterapi for spiserørskreft i stadium II-III (anbefaling A).

T1 N0: kirurgi direkte

For lokalavansert sykdom (cT2–4 eller cN1–3 M0) anbefales neoadjuvant radiokjemoterapi.

For distale adenokarsinomer er perioperativ kjemoterapi med FLOT-regimet (docetaxel 50 mg/m² D1, oksaliplatin 85 mg/m² D1, kasiumfolinat 200 mg/m² D1 og 5FU 2600 mg/m² D1–2) et alternativ.

6.4.2 Definitiv radiokjemoterapi

Definitiv radiokjemoterapi kan tilbys til pasienter med lokal ikke resektabel spiserørskreft, medisinsk inoperable pasienter og til pasienter som ikke ønsker operasjon.

Definitiv radiokjemoterapi gis i kurativ hensikt, og kan tilbys pasienter man antar kan tolerere denne behandlingen.

For pasienter hvor tumor er teknisk inoperabel eller hvor det foreligger medisinsk kontraindikasjon mot kirurgi kan radikal/definitiv strålebehandling kombinert med cytostatika være et alternativ. I en studie fra USA (RTOG 85) viste man at cytostatika kombinert med strålebehandling bedret overlevelsen sammenlignet med strålebehandling alene (118). I en oppfølgerstudie (INT 0123) studerte man effekten av å øke stråledosen, men man fant at økning av stråledosen til 64,8 Gy ikke bedret regional kontroll eller overlevelse sammenlignet med samme type cytostatika kombinert med strålebehandling til 50,4 Gy (119). I begge disse studiene hadde >80 % av pasientene plateepitelkarsinom. Siden sistnevnte studie ble publisert i 2002 har strålebehandlingsteknikken bedret seg. I en nylig randomisert studie, der pasienter

med plateepitelkarsinom som fikk definitiv radiokjemoterapi med intensitets modulert radio-terapi (IMRT) og kjemoterapi fant man ingen gevinst i lokalt tilbakefall, progresjonsfri overlevelse (PFS) eller total overlevelse (OS) ved å øke stråledose fra 50 Gy til 60 Gy (120).

I en retrospektiv studie fra MD Anderson sykehuset i USA fant man at 50 % av pasientene som fikk radikal/definitiv strålebehandling til 50,4 Gy samtidig med cytostatika utviklet lokalt regionalt tilbakefall, 90 % av disse tilbakefallene var innenfor GTV, 48 % av pasientene utviklet fjernmetastaser, mens 31 % ikke fikk påvist tilbakefall i observasjonsperioden. Behandlings-svikt innenfor GTV var assosiert med T3 og T4 sykdom og tumordiameter over 8 cm (121). Flere andre retrospektive studier har også vist at en høy andel av pasientene som har fått cytostatika kombinert med strålebehandling til 50 Gy, og ikke blir operert med reseksjon av tumor, har terapivikt og progresjon av kreftsykdom innenfor tidligere gitte strålefelt.

Det er også vist at det foreligger en korrelasjon mellom høyere stråledoser og bedret loko-regional kontroll, men at dose respons kurven flater av i de høyest undersøkte dosenivåene (122). I en pågående fransk studie (CONCORDE studien) for pasienter med spiserørskreft (inkludert adenokarsinom) randomiserer man mellom cytostatika kombinert med stråle-behandling til 66 Gy eller 50 Gy (123).

Kjemoterapien som ble benyttet i RTOG og INT studiene var Cisplatin/5-FU kurer totalt 4 kurer, 2 konkomitante (uke 1 og 5) og etter strålebehandling (uke 8 og 11). I en fransk studie PRODIGE5/ACCORD17 (124) randomiserte man mellom 6 kurer FOLFOX hvorav 3 ble gitt konkomitant, mot kjemoterapi med Cisplatin/5-FU, og man fant ingen forskjell i PFS eller OS, og de konkluderte med at FOLFOX kurer kan være et like godt alternativ som Cisplatin/5-FU kurer. I denne studien hadde 85 % av pasientene plateepitelkarsinom.

Flere sentra benytter også CROSS regimet med ukeskurer Carboplatin/Palitaxel under definitiv radiokjemoterapi, men forlenger strålebehandlingen til 50,4 Gy. Det finnes ingen prospektiv sammenlikning av dette kjemoterapi-regimet, med de andre, men retrospektive studier påviser omtrent samme 5-års overlevelse på om lag 20 % (125). Grunnet noe mindre toksisitet kan også dette være et alternativ, men må vurderes på individuelt grunnlag.

Pasienter med adenokarsinom i spiserøret har også vært inkluderte i studiene over, men i klart mindretall, slik at nytten for definitiv radiokjemoterapi hos disse, sammenliknet med kjemo-terapi alene, er noe mer uklart.

Hvordan strålefeltene bør utformes for at pasientene skal ha størst mulig nytte om minst mulig bivirkninger av behandlinger blir også undersøkt i pågående studier.

Cervikal spiserørskreft

Cervikal spiserørskreft er en sjelden undergruppe av spiserørskreft, og er nesten utelukkende plateepitelkarsinom. For disse pasientene anbefales vanligvis radikal/definitiv strålebehandling kombinert med cytostatika. Flere mindre studier viser at strålebehandling til høyere stråle-doser enn 50 Gy gir god lokal kontroll. I en retrospektiv studie fra Tyskland hvor 56 pasienter med cervikal spiserørskreft i stadium II og III fikk strålebehandling til median dose på 60 Gy (50–70 Gy) konkomitant med cytostatika var 2 og 5 års overlevelse på henholdsvis 35 % og 29 %, lokalt eller regionalt tilbakefall ble påvist hos 44 % av pasientene (126). I en studie fra Australia hvor 34 pasienter med cervikal spiserørskreft i stadium I-III fikk strålebehandling til gjennomsnittlig (mean) dose på 61,2 Gy (50,4–65 Gy) kombinert med cytostatika var 5 års overlevelse på 55 % (127). I flere mindre retrospektive studier fra Asia rapporterer man at definitiv strålebehandling til median stråledose over 60 Gy kombinert med cytostatika gir 5 års

overlevelse som er sammenlignbar med historiske kontrollmaterialer hvor pasientene har fått kirurgisk behandling.

I en studie fra Toronto i Canada kunne man ikke påvise at 42 pasienter som fikk definitiv kjemoradioterapi til 70 Gy hadde bedret lokal kontroll eller bedret overlevelse sammenlignet med en historisk kontrollgruppe på 29 pasienter som hadde fått definitiv kjemoradioterapi til 54 Gy. Andelen av pasienter med mer avansert stadium var imidlertid høyere blant pasientene som hadde fått strålebehandling til 70 Gy (128). I en prospektiv fase II studie for operabel cervikal spiserørskreft, så man på effekt av strålebehandling til 60 Gy sammen med 2 konkomitante Cisplatin/5-FU kurer gitt med 4 ukers mellomrom (129). Man fant komplett klinisk respons hos 73 % av pasientene, og 3-års overlevelse var 66,5 %.

Regimer

Definitiv radiokjemoterapi gis vanligvis med strålebehandling i 1,8–2 Gy fraksjoner til totalt 50–50,4 Gy kombinert med cisplatin og 5-fluorouracil (5-FU i kontinuerlig intravenøs infusjon), totalt vanligvis 4 kurer hvorav to av kurene gis konkomitant med strålebehandlingen.

Alternativt kan man gi 6 FOLFOX kurer hver 2. uke; 3 konkomitant og 3 adjuvant. Ukedoser Carboplatin/Paclitaxel er et tredje alternativ, men for definitiv radiokjemoterapi har vi foreløpig ikke data fra prospektive studier med dette kjemoterapiregimet.

Ved noen sentra har man valgt å bytte ut Cisplatin til fordel for Oxaliplatin i CiFu-regimet da dette er noe mindre toksisk. Oxaliplatin gis da med 130 mg/m². Dog er dokumentasjon for FOLFOX bedre enn OxFu i denne situasjonen (124).

Kurdefinisjoner

CiFu: Cisplatin 75 mg/m² dag 1, 5-FU 750–1000 mg/m²/døgn dag 1–4. Gis hver 3. uke, men 4 uker mellom 2 første kurer under strålebehandlingen.

Før behandling skal hørsel og nyrefunksjon (kreatinin clearance) kontrolleres. Ved sviktende nyrefunksjon eller hørsel kan cisplatin skiftes ut med oksaliplatin eller karboplatin (130;131).

Bruk av granulocytstimulerende faktor må overveies ved alvorlig neutropeni og episoder med febril neutropeni.

OxFu: Oxaliplatin 130 mg/m² dag 1, 5-FU 1000 mg/m²/døgn dag 1–4. Gis hver 3. uke, men 4 uker mellom 2 første kurer under strålebehandlingen.

FOLFOX: Oxaliplatin 85 mg/m² dag 1, 5-FU bolus 400 mg/m² dag 1 etterfulgt av 5-FU 800 mg/m²/døgn dag som kontinuerlig infusjon i 48 timer. Gis hver 2. uke.

Carboplatin/Paclitaxel: Carboplatin (AUC2) dag 1 og Paclitaxel 50 mg/m² dag 1. Gis ukentlig.

FLOT: skriv inn doser

For administrasjon av kontinuerlig cytostatikainfusjon, spesielt ved bruk av infusjonspumpe, trenger pasienten sentralt venekateter. Pre- og posthydrering i forbindelse med cisplatin er avgjørende for å få pasienten gjennom behandlingen uten nyresvikt. På grunn av at mange pasienter har dysfagi, ofte med stort vekttap, anbefales innleggelse av perkutan gastrostomi (PEG) eller nasogastrisk sonde for å optimalisere ernæringstilførselen i behandlingstiden. Før innleggelse av en eventuell gastrostomi må en konsultere kirurg for å avklare om dette vil komme i konflikt med mulig fremtidig kirurgisk behandling. Optimalisering av ernæring anbefales i samråd med ernæringsfysiolog.

Strålebehandling: Målvolum er primærtumor og regionale lymfeknutestasjoner. Makroskopisk tumor (GTV) bør få en totaldose på 50 Gy, mikroskopisk sykdom 46 Gy. Prinsipielt har man ved tumor lokalisert kranialt for carina inkludert fossae supraclaviculares og ved tumor kaudalt for carina inkludert cøliacusområdet. For detaljer i strålebehandlingsopplegget vises til «Faglige anbefalinger ved stråleterapi av spiserørskreft» (132).

Selv om det ikke foreligger dokumentasjon fra randomiserte studier anbefales det at man ut fra pasientens forventede toleranse vurderer strålebehandling til totaldose 60–66 Gy for pasienter med svulster i cervikale del av spiserøret. For svulster i distale del av spiserøret, hvor strålefeltet som oftest inkluderer proksimale del av magesekken og hvor det foreligger regionale lymfeknutemetastaser langs curvatura minor og ved truncus cøliacus anbefales at man er tilbakeholden med å gå høyere enn 50,4 Gy i stråledose.

ANBEFALING

Definitiv radiokjemo kan tilbys pasienter med lokal ikke resektabel spiserørskreft, medisinsk inoperable pasienter som vurderes å tolerere behandlingen, og pasienter som ikke ønsker operasjon (**evidensgrad A**).

Ved svulster i cervikale spiserøret kan man ut ifra en individuell vurdering av pasientens toleranse vurdere strålebehandling til totaldose 60–66 Gy. Ved svulster i distale del av spiserøret og gastroøsofageal overgang anbefales det ikke å overstige totaldose på 50,4 Gy (**evidensgrad A**).

6.5 Ernæring

Pre- og postoperativ ernæring

Preoperativ ernæring er indisert for pasienter med vekttap >10–15 % siste 6 måneder, kroppsmasseindeks < 18 kg/m² eller albumin < 30 g/l (**evidensgrad A**). Ernærings situasjonen hos underernærte pasienter bør evalueres i samarbeid med klinisk ernæringsfysiolog spesielt med tanke på å forebygge reernæringssyndrom.

Hvis mulig bør ernæringen gis enteralt (133) via sonde til magesekk eller duodenum, alternativt parenteralt (134) via sentralt venekateter. Behandlingstiden bør være minst 7–10 døgn. Hvis pasienten er i stand til å innta tilstrekkelig peroral tilførsel av næringsrike drikker, kan dette erstatte behovet for enteral og/eller parenteral ernæring.

Postoperativt skal pasienter som ikke er underernært, så snart som mulig begynne med peroralt inntak av næringsstoffer. Ved inadekvat næringsinntak i 5–7 dager skal ernæringen suppleres helst enteralt, alternativt parenteralt (**evidensnivå 1b**). Pasienter som er underernært og ikke har fått preoperativ adekvat ernæring, skal begynne med enteral ernæring, eventuelt supplert med partiell parenteral ernæring, fra første postoperative dag. Den enterale ernæringen kan tilføres via sonde plassert forbi anastomosen i thorax (øsofago-gastrostomien), nasogastrisk eller nasoenteralt. Dessuten kan jejunumkateter plasseres peroperativt.

Ernæring ved onkologisk behandling

Ved kombinert stråle- og cytostatikabehandling anbefales ekstra enteral ernæring med næringsdrikker og eventuelt ernæring via sonde/PEG (135).

For generelle råd om ernæring vises til «Nasjonale faglige retningslinjer for forebygging og behandling av underernæring» fra 2009 (136).

Pasienter som er stentet, kan (delvis) ernæres peroralt. Ved utilstrekkelig ernæring peroralt kan re-stenting eller endoskopisk eller kirurgisk innleggelse av gastrostomikateter være alternativer. Komplikasjoner til gastrostomikateter er særlig dislokasjon og sårinfeksjon.

7 Oppfølging og kontroll etter avsluttet kurativ behandling

Pasienter med invasiv kreft behandlet med radikal kirurgi, bør kontrolleres med hensyn til spisefunksjon og ernæring det første året. 10–20 % av opererte pasienter utvikler anastomosestriktur, og det kan her være god effekt av repeterte endoskopiske dilatasjoner.

Pasienter som behandles med radio- og/eller kjemoterapi bør følges med tanke på senvirkninger, spesielt hjerte- og lungefunksjon. Senere kontroller er aktuelle for registrering og oppfølging av senvirkninger etter strålebehandling ved kombinert behandling. Pasienter som er behandlet med definitiv radiokjemoterapi og som kan være aktuelle for reseksjon av spiserør ved residiv bør følges med regelmessige kontroller.

Det er ingen evidens for at regelmessig oppfølging forbedrer overlevelsen eller gjenværende levetid (137), men det er av betydning å registrere behandlingsresultatet i det nasjonale spiserørskreft registeret. Retrospektive undersøkelser har vist at påvisning av residiv hos den asymptomatiske pasient ikke resulterte i forlenget overlevelse sammenlignet med overlevelsen hos pasienter som ble fanget opp ved symptomatisk residiv. Ved symptomatisk residiv undersøkes pasienten adekvat for lokoregionalt residiv og/eller fjernmetastaser (scopi, CT). Palliative tiltak kan være aktuelt ved påvist residiv, og retter seg i første hånd mot å holde spiserøret åpent (se senere).

ANBEFALING

Kontroll etter kurativ behandling er viktig for å sikre adekvat ernæringsfunksjon (**evidensgrad D**).

Ved komplett respons hos pasienter som har gjennomgått definitiv radiokjemoterapi kan utvalgte pasienter være aktuelle for salvage kirurgi ved residiv.

Pasienter som har gjennomgått endoskopisk behandling for dysplasi eller kreft i tidlig stadium skal kontrolleres ved behandlende avdeling (**evidensgrad D**)

Etter endoskopisk behandling bør kontroll med gastroskopi foretas hver 3. måned i ett år, deretter årlig (**evidensgrad D**).

Disse anbefalingene er diskutert i fagrådet for kvalitetsregisteret for kreft i spiserør og magesekk og de vil også diskuteres før neste revisjon av handlingsprogrammet. Det er per i dag, vanskelig å anbefale noe annet enn det som nå står (og som har vært anbefalt tidligere).

8 Behandling av metastaserende sykdom/ Livsforlengende og palliativ behandling

8.1 Behandling av lokale symptomer

De fleste pasienter som får diagnosen spiserørskreft, har en sykdom i avansert stadium med plagsomme lokale symptomer i form av dysfagi, smerter og slimdannelse. Det er spesielt viktig for pasientene å klare å svelge sitt eget spytt, spise selv og fortrinnsvis oppnå en normal ernæringsfunksjon. Målet ved palliativ behandling er å lindre disse plagene. Se eget handlingsprogram for palliasjon for utfyllende informasjon.

<https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/palliasjon/innhold>

Det foreligger flere metoder for å lindre symptomer:

Selvekspanderende stent: Kan benyttes ved palliasjon av dysfagi og ved øsofago-trakeale fistler, og gir ofte god og rask palliasjon ved dysfagi eller perforasjon (138). En dekket stent kan tette en øsofago-trakeal fistel og derved forebygge aspirasjons-pneumoni. Det finnes ulike typer og lengder av stenter. Det er imidlertid en grense (1–2 cm nedenfor øvre sfinkter) for hvor langt proksimalt stenten kan plasseres uten å forårsake smerter og aspirasjonsfare. Prosedyren kan utføres i lett sedasjon, røntgen- og/eller endoskopiassistert. De aller fleste kjenner ubehag/smerter retrosternalt de første to døgn etter stentnedleggelse. Andre tidlige komplikasjoner (første uken) er perforasjon, blødning og dislokasjon av stenten. Senere komplikasjoner er overvekst av tumorvev, tilstopping av stenten med matbiter og migrasjon av stenten (oftest distalt) (139). Det er mulig å legge ned stent flere ganger, med eller uten fjerning av den gamle.

I en metaanalyse fra 2010 som inkluderte 1027 pasienter fra 16 randomiserte, kontrollerte studier var konklusjonen at anleggelse av selvekspanderende stent ga mindre behov for reintervensjoner enn andre lokoregionale behandlingsmodaliteter. Det ble videre ikke påvist noen fordel ved å bruke stenter med antirefluksmekanisme/-ventil der stentene legges over den gastroøsofageale overgang (140).

Ekstern strålebehandling: Det er i flere studier beskrevet god symptomlindring, for eksempel effekt på dysfagi, hos 50–70 % av pasientene. Vanlige doser er 3 Gy per fraksjon til totalt 30–36 Gy. Det vises til «Faglige anbefalinger for stråleterapi av spiserørskreft» <http://kvist.nrpa.no> (132)

Brakyterapi: Kan gis alene, fraksjonsdose 8 Gy gitt én gang i uken i alt tre ganger, eller i kombinasjon med stent. I en nederlandsk randomisert studie fant man at brakyterapi gav bedre langtids remisjon av dysfagi enn stent og med mindre komplikasjoner (141). Brakyterapi kan også gis i kombinasjon med ekstern strålebehandling (142), 8 Gy gitt én gang i uken to ganger etter ekstern 30 Gy (**evidensnivå 3**). Brakyterapi er ikke tilgjengelig i Norge for denne pasientgruppen per i dag,

Cytostatika: Ved tumor bare i spiserøret og symptomer derfra, anbefales lokal behandling. Cytostatika gitt for systemisk sykdom har ofte god effekt også lokalt.

Dilatasjon: Det er ikke indikasjon for dilatasjon som eneste behandling.

Endoskopisk koagulasjon, laser eller argon plasma koagulasjon (APC), kan være godt egnet ved behandling av polypøse svulster og ved blødning fra tumor.

Bypass-kirurgi og palliativ reseksjon: Ved perforasjon vurderes en sjelden gang palliativ reseksjon eller bypass. Det finnes knapt indikasjon for elektiv reseksjon av spiserør ved påviste fjernmetastaser eller innvekst i naboorganer ([evidensnivå 4](#)).

Ernæringssonde eller perkutan endoskopisk gastrostomi (PEG): Ved ernæringsproblemer bør pasienten få hjelp til enteral ernæring. Parenteral ernæring bør unngås ved avansert sykdom. Det *vises til avsnitt om ernæring*.

8.2 Behandling ved metastatisk og utbredt sykdom

Cytostatikabehandling

Spiserørskreft med fjernmetastaser er ikke mulig å helbrede, og intensjonen for all behandling er derfor palliativ. Hensikten med cytostatikabehandling er å stabilisere sykdommen, lindre av plager, forlenge symptomfattig periode og helst også øke levetiden. I en Cochrane-review er det vist at kombinasjonskjemoterapi bedrer både livskvalitet og overlevelse framfor monoterapi, men har økt toksisitet (143). Det er rapportert responsrater på 17–51 % og median overlevelse på 6–11 måneder.

Plateepitelkarsinom

Det kan skilles mellom behandling av adenokarsinomer og plateepitelkarsinomer i spiserøret. For plateepitelkarsinomer har kombinasjonsbehandling med 5FU og cisplatin vist økt responsrate sammenlignet med monoterapi med 5FU, men overlevelsesgevinst er ikke dokumentert (144). Imidlertid er det ved flere større studier fra slutten av 90-tallet inkludert både adenokarsinomer og plateepitelkarsinomer, og man har da ikke sett sikre forskjeller i effekt mellom de ulike histologiske subgruppene (145;146). Praksis er derfor at man ikke nødvendigvis skiller mellom behandling av plateepitelkarsinomer og adenokarsinomer i spiserøret. Unntaket er ved behandling med HER2-rettede (trastuzumab) og VEGF-rettede (ramucirumab) medikamenter, hvor det kun er vist effekt ved behandling av (undergrupper av) adenokarsinomer. Mange av studiene består av en blanding av pasienter med spiserørs-, gastroøsofageal overgangs- og magesekkreft, og anbefalingene for behandling av kreft i magesekken og spiserøret er derfor i mange tilfeller svært lik.

Det er vist overlevelsesgevinst ved cellegiftbehandling både i 1.- og 2.-linjes behandling sammenlignet med «Best supportive care» (BSC). En annen Cochrane-review fra 2017 viser at cellegiftbehandling gir en forlenget overlevelse på 6,7 mnd sammenlignet med BSC (143). Flere ulike cytostatikagrupper er vist å ha effekt, og ved valg av terapi er det derfor viktig å se både på selve behandlingseffekten og på bivirkningsprofilen.

Trestoffs-kombinasjonen av cisplatin, 5FU og epirubicin (ECF) har vært ansett som standard førstelinjes behandling i Europa og Norge. REAL2 studien fra 2008 viste at oxaliplatin i stedet for cisplatin og capecitabine i stedet for iv 5FU (EOX) var like effektivt i kombinasjon med epirubicin. Totaloverlevelse (OS) i EOX-gruppen i denne studien var 11,2 måneder (147).

Docetaxel i kombinasjon med cisplatin og 5FU (DCF) har vist en noe bedre OS enn CF alene (OS 9,2 mnd vs 8,6 mnd), men høyere toksisitet i taxangruppen gjør denne kombinasjonen mindre aktuell (148). En senere studie med modifisert DCF har antydnet at man kan oppnå minst like gode resultater ved å doseredusere, og samtidig oppnå langt lavere toksisitet (149).

FLOT-regimet (5FU, oxaliplatin og docetaxel) har i to mindre studier vist lovende resultater med PFS på hhv 5,1 og 7,7 md, og OS på 11 og 14,6 md (150;151).

Trestoffs-regimer har en ikke ubetydelig toksisitet, og det er gjort flere studier hvor man har sammenlignet disse med kombinasjoner av to stoffer i 1.-linjes behandling. Irinotecan i kombinasjon med 5-FU er vist å ha sammenlignbar progresjonsfri overlevelse og OS med trestoffs-regimet ECX (epirubicin, cisplatin og capecitabin) (152). Man har også sett lik effekt av oxaliplatin i kombinasjon med 5-FU sammenlignet med ECF (153). Disse resultatene har også gjort at nytten av epirubicin har blitt diskutert. En metaanalyse fra 2010 viste signifikant overlevelsesevinst ved tillegg av antracycliner til cisplatin og 5-FU (143), men en senere metaanalyse konkluderer med manglende tilleggsgevinst av antracyclin (154). I tillegg konkluderer denne meta-analysen med at et fluoropyrimidinholdig trestoffs-regime med oxaliplatin, irinotecan eller et taxan er å foretrekke framfor et cisplatinholdig trestoffs-regime, et antracyclinholdig trestoffs-regime eller et TCF regime (taxan, cisplatin, 5FU) i 1ste linjes behandling ved avansert gastroøsofageal cancer. Det mest lovende trestoffs-regimet var vurdert å være kombinasjon av fluoropyrimidin, oxaliplatin og et taxan.

Trastuzumab

ToGa-studien, en randomisert fase III-studie, undersøkte effekten av trastuzumab i kombinasjon med kjemoterapi i 1. linje ved HER2-positive kreft i gastroøsofageale overgang og magesekk. Det ble påvist en signifikant bedret median OS i favør av trastuzumab-gruppen (13,8 vs 11.1 mnd) (155). Pasienter med høyest ekspresjon av HER2 (IHC 2+ og FISH+, eller IHC 3+) hadde størst gevinst med median overlevelse på 16 mnd.(155)

Bevacizumab

I en randomisert fase III studie hvor 774 pasienter med inoperabel lokalavansert eller metastatisk magesekkreft ble randomisert til behandling med capecitabine og cisplatin med tillegg av bevacizumab eller placebo, fant man økt responsrate (46 % vs. 37.4 %) og forlenget progresjonsfri overlevelse (6.7 vs. 5.3 mndr) i favør av behandling med bevacizumab. Tillegg av bevacizumab ga ikke signifikant forlenget overlevelse (12.1 mndr vs. 10.1 mndr) (156).

Cetuximab

En randomisert fase III studie fra 2013 (Expand studien) randomiserte 904 pasienter med tidligere ubehandlet avansert magesekkreft til cisplatin-capecitabin med/eller uten cetuximab. Studien viste ingen tilleggsgevinst av cetuximab (157).

Panitumumab

I REAL3 studien randomiserte man pasienter med tidligere ubehandlet gastroøsofageal kreft til modifisert EOX + panitumumab versus EOX. Denne viste en signifikant dårligere progresjonsfri (6 vs. 7,4 mnd) og totaloverlevelse (8,8 vs. 11,3 mnd) hos den eksperimentelle versus standardarmen (158).

8.3 Andrelinjes behandling

Irinotecan har vist økt overlevelse ved 2.-linjes behandling sammenlignet med «Best supportive care» (159). Docetaxel viste i COUGAR-02-studien en OS på 5,2 mnd mot 3,6 mnd med «Best supportive care» (160). En fase III-studie viste ingen signifikant forskjell for OS mellom paclitaxel og irinotecan for pasienter tidligere behandlet med 5-FU og platinum-basert cellegift (161).

Flere enkeltstoffer og kombinasjoner har vist effekt på OS i 2.-linjes behandling. Ramucirumab er et monoklonalt antistoff som hemmer angiogenese via VEGFR-2. Det foreligger to randomiserte studier hvor ramucirumab viser effekt på OS i 2.-linjes behandling. I REGARD-studien viste ramucirumab i monoterapi en OS på 5,2 mnd mot 3,8 mnd for placebogruppen (162).

RAINBOW-studien sammenlignet paclitaxel alene med paclitaxel og ramucirumab i 2.-linje. Her viste kombinasjonsarmen en OS på 9,6 mnd mot 7,4 mnd for paclitaxel alene (163). Imidlertid har Beslutningsforum avslått bruk av Ramucirumab i norske sykehus.

8.4 Tredjelinjes behandling

I flere studier blir det rapportert at noen av pasientene får tredjelinjes behandling. Det er ikke dokumentert at tredjelinjes behandling har bedre effekt enn beste lindrende behandling i en vestlig populasjon.

Valg av kjemoterapiregime, og om det overhode skal gis cytostatika, bør nøye overveies i forhold til pasientens almenntilstand, toleranse, forventet nytte og gjenværende levetid. Evaluering av behandlingen gjøres vanligvis etter hver 3–4. kur, cirka 2–3 mnd behandling, med vurdering av symptomer, bivirkninger og radiologisk respons. Vanligvis vil palliativ kjemoterapi hos pasienter med dårlig almenntilstand (ECOG status >2) gi liten eller ingen nytte, men må vurderes individuelt.

ANBEFALINGER

Palliativ cytostatikabehandling kan vurderes for pasienter i god allmenntilstand (WHO grad 0–2) med tumorrelaterte symptomer (**evidensgrad A**).

Palliativ cytostatika bør gis ved inklusjon i studie der dette er mulig (**evidensgrad D**).

Pasienter i god almenntilstand og WHO 0–2 bør vurderes for cytostatikabehandling (**evidensgrad A**).

Førstelinjenes behandling

Det finnes ikke ett regime som er å foretrekke framfor de andre.

Som hovedregel bør et tostoffs regime med et fluoropyrimidin i kombinasjon med oxaliplatin, irinotecan eller et taxan vurderes.

Aktuelle regimer er CapOx, FOLFOX eller FLOX. FOLFIRI kan også være aktuelt ved adenokarsinom.

Trippelregimer kan vurderes til yngre pasienter i god allmenntilstand (PS 0–1).

Aktuelle regimer er modifisert DCF eller FLOT

Ved HER2-positiv adenokarsinom (IHC 2+ og ISH+, eller IHC 3+) anbefales trastuzumab i kombinasjon med cisplatin og kapecitabin/5FU.

På individuelt grunnlag er det akseptabelt å erstatte Cisplatin med Oxaliplatin.

Andrelinjenes behandling

Vurderes hos pasienter i god allmentilstand (ECOG 0–1). Irinotecan- eller taxanbaserte regimer kan vurderes (**evidensgrad A**).

Tredjelinjenes behandling

Hvis tredjelinjes behandling skal gis, bør dette gjøres innenfor en protokoll. Rutinemessig behandling utenfor protokoll anbefales ikke.

9 Prosess og metode for utarbeiding av retningslinjene

9.1 Hva er nasjonale retningslinjer

Nasjonal helseplan (2007–2010) (164) slår fast at Helsedirektoratet innenfor rettslige rammer har en normerende rolle for helsetjenesten på tvers av helseregioner og tjenestenivå. Helsedirektoratet er derved eneste instans som har myndighet til å utarbeide nasjonale retningslinjer for helsetjenesten. *Nasjonal helseplan* gir Helsedirektoratet en koordinerende rolle for å utvikle overordnede rammer for kreftomsorgen sammen med de regionale helseforetakene, kommunene og andre relevante instanser.

Nasjonale retningslinjer fra Helsedirektoratet er å betrakte som anbefalinger og råd, basert på aktuell faglig kunnskap fremskaffet på en systematisk, kunnskapsbasert måte. De nasjonale retningslinjene gir uttrykk for hva som anses som god praksis på utgivelsestidspunktet og er ment som et hjelpemiddel ved de avveininger tjenesteyterne må gjøre for å oppnå forsvarlighet og god kvalitet i tjenesten (165).

Nasjonale retningslinjer er ikke rettslig bindende, men skal som faglig normerende langt på vei være styrende for de valg som skal tas. Ved å følge oppdaterte nasjonale retningslinjer vil fagpersonell bidra til å oppfylle kravet om faglig forsvarlighet i lovverket. Dersom en velger løsninger som i vesentlig grad avviker fra nasjonale faglige retningslinjer, bør en dokumentere dette og kunne begrunne sine valg.

9.2 Kunnskapsbasert prosess

Helsedirektoratet legger til grunn at alle nasjonale retningslinjer skal være utarbeidet etter en metode med vekt på forskningsbasert kunnskap, brukermedvirkning og tverrfaglighet. Dokumentasjonen skal være tydelig og tilgjengelig og retningslinjene skal være, anvendelige og oppdaterte.

Det er en omfattende prosess å lage gode retningslinjer som tilfredsstillende krav til prosess, metode og transparens, som er det nivå Helsedirektoratet og andre liknende organisasjoner har lagt til grunn for utforming av anbefalinger.

Helsedirektoratet ønsker i arbeidet med nasjonale retningslinjer for kreftbehandling å bygge på det arbeid faggruppene tilsluttet Onkologisk Forum i en årrekke har gjort med å lage behandlingsveiledere /handlingsprogram. For å dekke behovet for detaljerte anbefalinger ved stråleterapi er det etablert et samarbeid med KVIST-gruppen (**K**valitetssikring i **s**tråleterapi) ved Statens strålevern.

I dette retningslinjearbeidet har arbeidsgruppen gjort følgende for å sikre en god håndtering av kunnskapsgrunnet:

- I en tidlig fase av arbeidet har faggruppen avklart hva retningslinjene skal omfatte når det gjelder diagnostikk, behandling og oppfølging av spiserørskreft.
- Faggruppen har i samarbeid med Helsedirektoratet vurdert hvilke områder det har vært behov for kunnskapsstøtte fra Kunnskapscenteret. I forbindelse med de aktuelle retningslinjene ble det ikke funnet behov for egne kunnskapsoppsummeringer.

- Det ble søkt etter retningslinjer, meta-analyser og systematiske oversikter ved søk i Medline (PubMed). I tillegg ble det søkt i Cochrane- og HTA-databasene etter systematiske oversikter som ikke er indeksført i Medline. Forfatterne har søkt på temaet i PubMed og for øvrig i medisinsk litteratur.
- Kunnskapscenteret bisto ved utarbeidelsen av første versjonen i 2007 arbeidsgruppen med gradering av kunnskapsgrunnlaget.

9.3 Gradering av kunnskapsgrunnlaget

Ved utarbeiding av nasjonale retningslinjer stilles det krav om at all relevant kunnskap på området hentes frem, beskrives og vurderes på en systematisk og åpen måte.

I disse retningslinjene har man benyttet følgende graderingsmodell for å vise hvilket vitenskapelig grunnlag kunnskapen er basert på.

Studietype	Evidensnivå	Gradering av anbefalinger
Kunnskap som bygger på systematiske oversikter og metaanalyser av randomiserte kontrollerte studier.	Nivå 1a	A
Kunnskap som bygger på minst én randomisert kontrollert studie.	Nivå 1b	
Kunnskap som bygger på minst én godt utformet kontrollert studie uten randomisering.	Nivå 2a	B
Kunnskap som bygger på minst én annen godt utformet kvasi-eksperimentell studie uten randomisering.	Nivå 2b	
Kunnskap som bygger på godt utformede ikke eksperimentelle beskrivende studier, som sammenlignende studier, korrelasjonsstudier og case-studier.	Nivå 3	C
Kunnskap som bygger på rapporter eller oppfatninger fra eksperter, komiteer og/eller klinisk ekspertise hos respekterte autoriteter	Nivå 4	D

I disse retningslinjene er kun kunnskapsgrunnlaget og ikke anbefalingene gradert.

9.4 Bakgrunn og arbeidsprosess

Disse nasjonale retningslinjene for diagnostikk, behandling og oppfølging av spiserørskreft er en del av et *nasjonalt handlingsprogram for spiserørskreft*. Handlingsprogrammet vil etter hvert suppleres med veiledere for allmennpraktikere, sykepleiere og andre faggruppers arbeid med kreftpasienter. Målet er å dekke hele pasientforløpet for kreftpasienter.

Utvikling av nasjonale handlingsprogrammene for kreftbehandling er et viktig tiltak under *Nasjonale strategier for kreftområdet (2006–2009)*. Nasjonale handlingsprogrammer for kreftbehandling skal bidra til at det offentlige tilbudet i kreftomsorgen blir av god kvalitet og likeverdig over hele landet.

Nasjonale faggrupper tilsluttet Onkologisk Forum har i en årrekke arbeidet med og utviklet behandlingsveiledere og handlingsprogram for ulike krefttyper. Helsedirektoratet ønsket i arbeidet med nasjonale handlingsprogrammer som ledd i Nasjonal strategi for kreftområdet å ta utgangspunkt i og bygge på dette arbeidet. Helsedirektoratet rettet derfor i november 2005

en henvendelse til Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe (NGICG) og ba om forslag til representanter til en arbeidsgruppe som skulle settes sammen av fagekspertise og med representanter fra Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten og Helsedirektoratet. Det ble bedt om at alle nødvendige faggrupper skulle være representert og at gruppen skulle bestå av fagfolk fra alle helseregioner. KVIST-gruppen ved Statens strålevern har i en arbeidsgruppe med medlemmer fra NGICG og fagspesialister i stråleterapi utarbeidet mer detaljerte anbefalinger om stråleterapi ved spiserørskreft. Disse anbefalingene vil bli lenket til de generelle retningslinjene for behandling av spiserørskreft. KVIST-gruppen er også representert i prosjektets referansegruppe. De regionale helseforetakene har medvirket i arbeidet gjennom representasjon i prosjektets styrings- og referansegruppe, samt ved mulighet til å kommentere arbeidsgruppens sammensetning. De regionale helseforetakene ble også bedt om at fagfolk innenfor rammen av sin arbeidstid ble fristilt til retningslinjearbeidet, jf. Bestillerdokumentet fra Helse- og omsorgsdepartementet. Helsedirektoratet har hatt prosjektledelse og sekretariatsfunksjon.

Disse nasjonale retningslinjene for spiserørskreft er utarbeidet på følgende måte:

Det nasjonale handlingsprogrammet med retningslinjene for spiserørskreft ble første gang publisert 20. desember 2007. Retningslinjene ble da skrevet av en arbeidsgruppe fra Norsk Gastrointestinal cancergruppe med fagfolk oppnevnt fra RHFene. Før ferdigstilling var den første versjonen av handlingsprogrammet på høring hos RHFene, Den norske legeföreningen, Kreftforeningen og dens pasientorganisasjoner, og Norsk gastrointestinal cancergruppe (NGICG).

NGICGs faggruppe for spiserørskreft, NGICG-ØV, har hatt ansvaret for revisjonene av Nasjonalt handlingsprogram for spiserørskreft. Første revisjon, dvs 2. utgave av handlingsprogrammet, ble publisert 28. juni 2012.

I 2015 startet faggruppen arbeidet med andre revisjon, dvs 3. utgave av handlingsprogrammet. Helsedirektoratet ferdigstilte i samarbeid med faggruppen handlingsprogrammet i november 2015 og det ble publisert 17. august 2015.

Ytterligere revisjon av handlingsprogrammet i NGICG-ØVs faggruppe medførte en 4. utgave av handlingsprogrammet ble publisert 25. november 2015.

Faggruppen leverte desember 2019 utkast til revidert handlingsprogram til Helsedirektoratet. Helsedirektoratet ferdigstilte i januar 2020 handlingsprogrammet i samarbeid med faggruppen foreliggende 5. utgave av handlingsprogrammet som ble publisert 7. februar 2020.

9.5 Habilitet

Alle gruppens medlemmer ble i forbindelse med arbeidet bedt om å oppgi potensielle interessekonflikter. Ingen interessekonflikter ble oppgitt. Helsedirektoratet har vurdert arbeidsgruppens medlemmer som habile i forhold til utarbeiding av utkast til nasjonale retningslinjer for diagnostikk, behandling, og oppfølging av spiserørskreft.

9.6 Ressursmessige konsekvenser

De forslag som fremlegges ved disse retningslinjene, vil ikke føre til vesentlig økte kostnader for spesialisthelsetjenesten.

9.7 Oppdatering av retningslinjene

Utviklingen av ny behandling på kreftområdet er rask. Det kan være behov for å endre retningslinjene fordi behandling er «utdatert» eller at det er behov en prosess med vurdering av ny, ofte kostbar kreftbehandling.

Nasjonale retningslinjer for spiserørskreft vil oppdateres etter følgende prosess:

- NGICG melder fra til Helsedirektoratet om behov for å endre retningslinjene.
- Oppdateringen utføres av en redaksjonskomité med representanter fra fagmiljøet, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenester og Helsedirektoratet.
- De oppdaterte retningslinjene vil foreligge på www.helsedirektoratet.no.

Innholdet i Nasjonale retningslinjer for spiserørskreft vil vurderes årlig og om nødvendig oppdateres.

Referanser

- 1 Cancer in Norway 2013: cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway; 2015. Tilgjengelig fra: <http://www.kreftregisteret.no/no/Generelt/Publikasjoner/Cancer-in-Norway/Cancer-in-Norway-2013/>
- 2 Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. The role of tobacco, snuff and alcohol use in the aetiology of cancer of the oesophagus and gastric cardia. *Int J Cancer* 2000;85(3):340–6.
- 3 Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999;340(11):825–31.
- 4 Lagergren J, Bergstrom R, Nyren O. Association between body mass and adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Ann Intern Med* 1999;130(11):883–90.
- 5 de Jonge PJ, van Blankenstein M, Grady WM, Kuipers EJ. Barrett's oesophagus: epidemiology, cancer risk and implications for management. *Gut* 2014;63(1):191–202.
- 6 Sikkema M, de Jonge PJ, Steyerberg EW, Kuipers EJ. Risk of esophageal adenocarcinoma and mortality in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8(3):235–44; quiz e32.
- 7 Chandrasoma P, Wickramasinghe K, Ma Y, DeMeester T. Is intestinal metaplasia a necessary precursor lesion for adenocarcinomas of the distal esophagus, gastroesophageal junction and gastric cardia? *Dis Esophagus* 2007;20(1):36–41.
- 8 Wu AH, Wan P, Bernstein L. A multiethnic population-based study of smoking, alcohol and body size and risk of adenocarcinomas of the stomach and esophagus (United States). *Cancer Causes Control* 2001;12(8):721–32.
- 9 Islami F, Kamangar F. Helicobacter pylori and esophageal cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Prev Res* 2008;1(5):329–38.
- 10 Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. *World J Gastroenterol* 2013;19(34):5598–606.
- 11 Nasjonalt kvalitetsregister for kreft i spiserør og magesekk. Årsrapport 2016 med resultater og forbedringstiltak. Oslo: Kreftregisteret; 2017. Tilgjengelig fra: https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2017/arsrapport-2016_spiseror-og-magesekkreft.pdf
- 12 Hulscher JB, van Lanschot JJ. Individualised surgical treatment of patients with an adenocarcinoma of the distal oesophagus or gastro-oesophageal junction. *Dig Surg* 2005;22(3):130–4.
- 13 Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, Wijnhoven BP, Tijssen JG, Fockens P, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med* 2002;347(21):1662–9.
- 14 Omluo JM, Lagarde SM, Hulscher JB, Reitsma JB, Fockens P, van Dekken H, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: five-year survival of a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2007;246(6):992–1000.
- 15 van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366(22):2074–84.
- 16 Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, red. *AJCC cancer staging manual*. 7. utg. New York: Springer; 2010.
- 17 Lagergren J. Etiology and risk factors for oesophageal adenocarcinoma: possibilities for chemoprophylaxis? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20(5):803–12.
- 18 Navarro Silvera SA, Mayne ST, Risch H, Gammon MD, Vaughan TL, Chow WH, et al. Food group intake and risk of subtypes of esophageal and gastric cancer. *Int J Cancer* 2008;123(4):852–60.
- 19 Terry P, Lagergren J, Ye W, Nyren O, Wolk A. Antioxidants and cancers of the esophagus and gastric cardia. *Int J Cancer* 2000;87(5):750–4.
- 20 Islami F, Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Jenab M, Scotti L, et al. Alcohol drinking and esophageal squamous cell carcinoma with focus on light-drinkers and never-smokers: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2011;129(10):2473–84.

- 21 Wyss A, Hashibe M, Chuang SC, Lee YC, Zhang ZF, Yu GP, et al. Cigarette, cigar, and pipe smoking and the risk of head and neck cancers: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Am J Epidemiol* 2013;178(5):679–90.
- 22 Lee YC, Marron M, Benhamou S, Bouchardy C, Ahrens W, Pohlman H, et al. Active and involuntary tobacco smoking and upper aerodigestive tract cancer risks in a multicenter case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(12):3353–61.
- 23 Pandeya N, Webb PM, Sadeghi S, Green AC, Whiteman DC. Gastro-oesophageal reflux symptoms and the risks of oesophageal cancer: are the effects modified by smoking, NSAIDs or acid suppressants? *Gut* 2010;59(1):31–8.
- 24 Keszei AP, Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Red and processed meat consumption and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes in The Netherlands Cohort Study. *Ann Oncol* 2012;23(9):2319–26.
- 25 Islami F, Boffetta P, Ren JS, Pedoeim L, Khatib D, Kamangar F. High-temperature beverages and foods and esophageal cancer risk--a systematic review. *Int J Cancer* 2009;125(3):491–524.
- 26 Powell N, Boyde A, Tristram A, Hibbitts S, Fiander A. The potential impact of human papillomavirus vaccination in contemporary cytologically screened populations may be underestimated: an observational retrospective analysis of invasive cervical cancers. *Int J Cancer* 2009;125(10):2425–7.
- 27 Far AE, Aghakhani A, Hamkar R, Ramezani A, Pishbigar HF, Mirmomen S, et al. Frequency of human papillomavirus infection in oesophageal squamous cell carcinoma in Iranian patients. *Scand J Infect Dis* 2007;39(1):58–62.
- 28 Li X, Gao C, Yang Y, Zhou F, Li M, Jin Q, et al. Systematic review with meta-analysis: the association between human papillomavirus infection and oesophageal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39(3):270–81.
- 29 Petrick JL, Wyss AB, Butler AM, Cummings C, Sun X, Poole C, et al. Prevalence of human papillomavirus among oesophageal squamous cell carcinoma cases: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2014;110(9):2369–77.
- 30 Rubenstein JH, Taylor JB. Meta-analysis: the association of oesophageal adenocarcinoma with symptoms of gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32(10):1222–7.
- 31 Lagergren J, Bergstrom R, Adami HO, Nyren O. Association between medications that relax the lower esophageal sphincter and risk for esophageal adenocarcinoma. *Ann Intern Med* 2000;133(3):165–75.
- 32 Tramacere I, La Vecchia C, Negri E. Tobacco smoking and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma: a meta-analysis. *Epidemiology* 2011;22(3):344–9.
- 33 Cook MB, Kamangar F, Whiteman DC, Freedman ND, Gammon MD, Bernstein L, et al. Cigarette smoking and adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction: a pooled analysis from the international BEACON consortium. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(17):1344–53.
- 34 Lagergren J, Ye W, Lagergren P, Lu Y. The risk of esophageal adenocarcinoma after antireflux surgery. *Gastroenterology* 2010;138(4):1297–301.
- 35 Maret-Ouda J, Konings P, Lagergren J, Brusselaers N. Antireflux Surgery and Risk of Esophageal Adenocarcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg* 2016;263(2):251–7.
- 36 Löfdahl HE, Lu Y, Lagergren P, Lagergren J. Risk factors for esophageal adenocarcinoma after antireflux surgery. *Ann Surg* 2013;257(4):579–82.
- 37 Turati F, Tramacere I, La Vecchia C, Negri E. A meta-analysis of body mass index and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2013;24(3):609–17.
- 38 Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Robotis I, Margantinis G. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and esophageal neoplasia: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(12):1413–7, 7.e1–2.
- 39 Tramacere I, Pelucchi C, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma risk. *Ann Oncol* 2012;23(2):287–97.
- 40 Liu J, Wang J, Leng Y, Lv C. Intake of fruit and vegetables and risk of esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Int J Cancer* 2013;133(2):473–85.
- 41 Sun L, Yu S. Meta-analysis: non-steroidal anti-inflammatory drug use and the risk of esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus* 2011;24(8):544–9.
- 42 Singh S, Singh AG, Singh PP, Murad MH, Iyer PG. Statins are associated with reduced risk of esophageal cancer, particularly in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(6):620–9.

- 43 Kastelein F, Spaander MC, Biermann K, Steyerberg EW, Kuipers EJ, Bruno MJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and statins have chemopreventative effects in patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011;141(6):2000–8; quiz e13–4.
- 44 Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM, Cunningham D, Jankowski JA, Wong R, et al. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut* 2011;60(11):1449–72.
- 45 Davies AR, Deans DA, Penman I, Plevis JN, Fletcher J, Wall L, et al. The multidisciplinary team meeting improves staging accuracy and treatment selection for gastro-esophageal cancer. *Dis Esophagus* 2006;19(6):496–503.
- 46 Halm EA, Lee C, Chassin MR. Is volume related to outcome in health care? A systematic review and methodologic critique of the literature. *Ann Intern Med* 2002;137(6):511–20.
- 47 Killeen SD, O'Sullivan MJ, Coffey JC, Kirwan WO, Redmond HP. Provider volume and outcomes for oncological procedures. *Br J Surg* 2005;92(4):389–402.
- 48 Mannath J, Subramanian V, Hawkey CJ, Ragnath K. Narrow band imaging for characterization of high grade dysplasia and specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Endoscopy* 2010;42(5):351–9.
- 49 Watson A, Heading RC, Shepherd NA, red. Guidelines for the diagnosis and management of Barrett's columnar-lined oesophagus. London: British Society of Gastroenterology; 2005. Tilgjengelig fra: http://www.bsg.org.uk/images/stories/docs/clinical/guidelines/oesophageal/Barretts_Oes.pdf
- 50 Abela JE, Going JJ, Mackenzie JF, McKernan M, O'Mahoney S, Stuart RC. Systematic four-quadrant biopsy detects Barrett's dysplasia in more patients than nonsystematic biopsy. *Am J Gastroenterol* 2008;103(4):850–5.
- 51 Ragnath K, Krasner N, Raman VS, Haqqani MT, Cheung WY. A randomized, prospective cross-over trial comparing methylene blue-directed biopsy and conventional random biopsy for detecting intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2003;35(12):998–1003.
- 52 Hofmann M, Stoss O, Shi D, Buttner R, van de Vijver M, Kim W, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology* 2008;52(7):797–805.
- 53 Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, red. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4. utg. Lyon: IARC; 2010. WHO Classification of Tumours Volume 3
- 54 Winiker M, Mantziari S, Figueiredo SG, Demartines N, Allemann P, Schafer M. Accuracy of preoperative staging for a priori resectable esophageal cancer. *Dis Esophagus* 2018;31(1):1–6.
- 55 Choi J, Kim SG, Kim JS, Jung HC, Song IS. Comparison of endoscopic ultrasonography (EUS), positron emission tomography (PET), and computed tomography (CT) in the preoperative locoregional staging of resectable esophageal cancer. *Surg Endosc* 2010;24(6):1380–6.
- 56 Khanna LG, Gress FG. Preoperative evaluation of oesophageal adenocarcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015;29(1):179–91.
- 57 Ba-Ssalamah A, Matzek W, Baroud S, Bastati N, Zacherl J, Schoppmann SF, et al. Accuracy of hydro-multidetector row CT in the local T staging of oesophageal cancer compared to postoperative histopathological results. *Eur Radiol* 2011;21(11):2326–35.
- 58 Ringe KI, Meyer S, Ringe BP, Winkler M, Wacker F, Raatschen HJ. Value of oral effervescent powder administration for multidetector CT evaluation of esophageal cancer. *Eur J Radiol* 2015;84(2):215–20.
- 59 Ulla M, Gentile EM, Cavadas D, Yeyati EL, Frank L, Argerich JI, et al. Esophageal cancer characterization with pneumo-64-MDCT. *Abdom Imaging* 2012;37(4):501–11.
- 60 Dehdashti F, Siegel BA. PET and PET/CT Imaging in Esophageal and Gastric Cancers. I: Valk PE, Delbeke D, Bailey DL, Townsend DW, Maisey MN, red. *Positron Emission Tomography: Clinical Practice*. London: Springer London; 2006. s. 165–80.
- 61 Bruzzi JF, Munden RF, Truong MT, Marom EM, Sabloff BS, Gladish GW, et al. PET/CT of esophageal cancer: its role in clinical management. *Radiographics* 2007;27(6):1635–52.
- 62 van Rossum PS, van Lier AL, Lips IM, Meijer GJ, Reerink O, van Vulpen M, et al. Imaging of oesophageal cancer with FDG-PET/CT and MRI. *Clin Radiol* 2015;70(1):81–95.
- 63 Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, red. *TNM Classification of malignant tumours*. 8. utg. Oxford,UK: Wiley-Blackwell; 2017.
- 64 Phoa KN, van Vilsteren FG, Weusten BL, Bisschops R, Schoon EJ, Ragnath K, et al. Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial. *Jama* 2014;311(12):1209–17.

- 65 di Pietro M, Fitzgerald RC, BSG Barrett's guidelines working group. Revised British Society of
Gastroenterology recommendation on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus
with low-grade dysplasia. *Gut* 2018;67(2):392–3.
- 66 Weusten B, Bisschops R, Coron E, Dinis-Ribeiro M, Dumonceau JM, Esteban JM, et al. Endoscopic
management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE)
Position Statement. *Endoscopy* 2017;49(2):191–8.
- 67 Komeda Y, Bruno M, Koch A. EMR is not inferior to ESD for early Barrett's and EGJ neoplasia: An
extensive review on outcome, recurrence and complication rates. *Endosc Int Open*
2014;2(2):E58–64.
- 68 Terheggen G, Horn EM, Vieth M, Gabbert H, Enderle M, Neugebauer A, et al. A randomised trial
of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for early Barrett's
neoplasia. *Gut* 2017;66(5):783–93.
- 69 Malik S, Sharma G, Sanaka MR, Thota PN. Role of endoscopic therapy in early esophageal cancer.
World J Gastroenterol 2018;24(35):3965–73.
- 70 Jamieson GG, Lamb PJ, Thompson SK. The role of lymphadenectomy in esophageal cancer. *Ann
Surg* 2009;250(2):206–9.
- 71 Barbour AP, Rizk NP, Gonen M, Tang L, Bains MS, Rusch VW, et al. Adenocarcinoma of the
gastroesophageal junction: influence of esophageal resection margin and operative approach on
outcome. *Ann Surg* 2007;246(1):1–8.
- 72 Mine S, Sano T, Hiki N, Yamada K, Kosuga T, Nunobe S, et al. Proximal margin length with
transhiatal gastrectomy for Siewert type II and III adenocarcinomas of the oesophagogastric
junction. *Br J Surg* 2013;100(8):1050–4.
- 73 Haverkamp L, Seesing MF, Ruurda JP, Boone J, R VH. Worldwide trends in surgical techniques in
the treatment of esophageal and gastroesophageal junction cancer. *Dis Esophagus* 2017;30(1):1–
7.
- 74 Biere SS, van Berge Henegouwen MI, Maas KW, Bonavina L, Rosman C, Garcia JR, et al. Minimally
invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-
label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379(9829):1887–92.
- 75 Mariette C, Meunier B, Pezet D, Dalban C, Collet D, Thomas P-A, et al. Hybrid minimally invasive
versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: A multicenter, open-label,
randomized phase III controlled trial, the MIRO trial. *J Clin Oncol* 2015;33(3_suppl):5.
- 76 Wullstein C, Ro-Papanikolaou HY, Klingebiel C, Ersahin K, Carolus R. Minimally Invasive
Techniques and Hybrid Operations for Esophageal Cancer. *Viszeralmedizin* 2015;31(5):331–6.
- 77 D'Journo XB, Thomas PA. Current management of esophageal cancer. *J Thorac Dis* 2014;6 Suppl
2:S253–64.
- 78 Mariette C, Markar SR, Dabakuyo-Yonli TS, Meunier B, Pezet D, Collet D, et al. Hybrid Minimally
Invasive Esophagectomy for Esophageal Cancer. *N Engl J Med* 2019;380(2):152–62.
- 79 Horgan S, Berger RA, Elli EF, Espat NJ. Robotic-assisted minimally invasive transhiatal
esophagectomy. *Am Surg* 2003;69(7):624–6.
- 80 Taurichini M, Cuttitta A. Minimally invasive and robotic esophagectomy: state of the art. *J Vis Surg*
2017;3:125.
- 81 Yerokun BA, Sun Z, Yang CJ, Gulack BC, Speicher PJ, Adam MA, et al. Minimally Invasive Versus
Open Esophagectomy for Esophageal Cancer: A Population-Based Analysis. *Ann Thorac Surg*
2016;102(2):416–23.
- 82 Townsend CM. Sabiston textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice. 19.
utg. Philadelphia, Pa.: Elsevier Saunders; 2012.
- 83 Peng J, Cai J, Niu ZX, Chen LQ. Early enteral nutrition compared with parenteral nutrition for
esophageal cancer patients after esophagectomy: a meta-analysis. *Dis Esophagus* 2015;Feb 27
[Epub ahead of print].
- 84 Cheung HC, Siu KF, Wong J. Is pyloroplasty necessary in esophageal replacement by stomach? A
prospective, randomized controlled trial. *Surgery* 1987;102(1):19–24.
- 85 Veileder i biopsibesvarelse av maligne svulster. 3. utg. Oslo: Den norske patologforening; 2016.
Tilgjengelig fra:
<https://www.legeforeningen.no/contentassets/961983a735a24fc5815dff5b3fa1ce01/veileder-i-besvarelse-av-maligne-svulster-2016-3-utgave.pdf>
- 86 Cancer Genome Atlas Research N, Analysis Working Group: Asan U, Agency BCC, Brigham,
Women's H, Broad I, et al. Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma.
Nature 2017;541(7636):169–75.

- 87 Mariette C, Dahan L, Mornex F, Maillard E, Thomas PA, Meunier B, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901. *J Clin Oncol* 2014;32(23):2416–22.
- 88 Dolan JP, Kaur T, Diggs BS, Luna RA, Sheppard BC, Schipper PH, et al. Significant understaging is seen in clinically staged T2N0 esophageal cancer patients undergoing esophagectomy. *Dis Esophagus* 2016;29(4):320–5.
- 89 Markar SR, Gronnier C, Pasquer A, Duhamel A, Beal H, Théreaux J, et al. Role of neoadjuvant treatment in clinical T2N0M0 oesophageal cancer: results from a retrospective multi-center European study. *Eur J Cancer* 2016;56:59–68.
- 90 Mota FC, Ceconello I, Takeda FR, Tustumi F, Sallum RAA, Bernardo WM. Neoadjuvant therapy or upfront surgery? A systematic review and meta-analysis of T2N0 esophageal cancer treatment options. *Int J Surg* 2018;54(Pt A):176–81.
- 91 Speicher PJ, Ganapathi AM, Englum BR, Hartwig MG, Onaitis MW, D’Amico TA, et al. Induction therapy does not improve survival for clinical stage T2N0 esophageal cancer. *J Thorac Oncol* 2014;9(8):1195–201.
- 92 Samson P, Puri V, Robinson C, Lockhart C, Carpenter D, Broderick S, et al. Clinical T2N0 Esophageal Cancer: Identifying Pretreatment Characteristics Associated With Pathologic Upstaging and the Potential Role for Induction Therapy. *Ann Thorac Surg* 2016;101(6):2102–11.
- 93 Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof M, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16(9):1090–8.
- 94 Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalcberg JR, Simes RJ, Barbour A, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011;12(7):681–92.
- 95 Kranzfelder M, Schuster T, Geinitz H, Friess H, Buchler P. Meta-analysis of neoadjuvant treatment modalities and definitive non-surgical therapy for oesophageal squamous cell cancer. *Br J Surg* 2011;98(6):768–83.
- 96 Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, Kienle P, Kieser M, Slinger TE, et al. Perioperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for resectable adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD008107.
- 97 Pasquali S, Yim G, Vohra RS, Mocellin S, Nyanhongo D, Marriott P, et al. Survival After Neoadjuvant and Adjuvant Treatments Compared to Surgery Alone for Resectable Esophageal Carcinoma: A Network Meta-analysis. *Ann Surg* 2017;265(3):481–91.
- 98 Xu Y, Yu X, Chen Q, Mao W. Neoadjuvant versus adjuvant treatment: which one is better for resectable esophageal squamous cell carcinoma? *World J Surg Oncol* 2012;10:173.
- 99 Kidane B, Coughlin S, Vogt K, Malthaner R. Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;5:CD001556.
- 100 Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, Kienle P, Kieser M, Slinger TE, et al. Preoperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for gastroesophageal adenocarcinoma: systematic review with meta-analysis combining individual patient and aggregate data. *Eur J Cancer* 2013;49(15):3149–58.
- 101 Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, Clark PI, Langley RE. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(30):5062–7.
- 102 Klevebro F, Alexandersson von Döbeln G, Wang N, Johnsen G, Jacobsen AB, Friesland S, et al. A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction. *Ann Oncol* 2016;27(4):660–7.
- 103 Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359(9319):1727–33.
- 104 Stockeld D, Tennvall J, Wagenius G, Albertsson M, Backman L, Brodin O, et al. A Swedish study of chemoradiation in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Acta Oncol* 2001;40(5):566–73.
- 105 Huang Y, Wang H, Luo G, Zhang Y, Wang L, Li K. A systematic review and network meta-analysis of neoadjuvant therapy combined with surgery for patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Surg* 2017;38:41–7.
- 106 Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Walz MK, Seeber S, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 2005;23(10):2310–7.

- 107 Bedenne L, Michel P, Bouche O, Milan C, Mariette C, Conroy T, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCO 9102. *J Clin Oncol* 2007;25(10):1160–8.
- 108 Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355(1):11–20.
- 109 Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019;393(10184):1948–57.
- 110 Al-Batran S-E, Homann N, Schmalenberg H, Kopp H-G, Haag GM, Luley KB, et al. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial. *J Clin Oncol* 2017;35(15_suppl):4004.
- 111 Hoepfner J, Lordick F, Brunner T, Glatz T, Bronsert P, Rothling N, et al. ESOPEC: prospective randomized controlled multicenter phase III trial comparing perioperative chemotherapy (FLOT protocol) to neoadjuvant chemoradiation (CROSS protocol) in patients with adenocarcinoma of the esophagus (NCT02509286). *BMC cancer* 2016;16:503.
- 112 von Döbeln GA, Klevebro F, Jacobsen AB, Johannessen HO, Nielsen NH, Johnsen G, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the esophagus or gastroesophageal junction: long-term results of a randomized clinical trial. *Dis Esophagus* 2019;32(2):10.1093/dote/doy078.
- 113 Burmeister BH, Thomas JM, Burmeister EA, Walpole ET, Harvey JA, Thomson DB, et al. Is concurrent radiation therapy required in patients receiving preoperative chemotherapy for adenocarcinoma of the oesophagus? A randomised phase II trial. *Eur J Cancer* 2011;47(3):354–60.
- 114 Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009;27(6):851–6.
- 115 Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, Sikorska K, Lind P, Nordsmark M, et al. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(5):616–28.
- 116 Leong T, Smithers BM, Michael M, GebSKI V, Boussioutas A, Miller D, et al. TOPGEAR: a randomised phase III trial of perioperative ECF chemotherapy versus preoperative chemoradiation plus perioperative ECF chemotherapy for resectable gastric cancer (an international, intergroup trial of the AGITG/TROG/EORTC/NCIC CTG). *BMC cancer* 2015;15:532.
- 117 Malthaner RA, Collin S, Fenlon D. Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD001556.
- 118 Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA, Jr., al-Sarraf M, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85–01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA* 1999;281(17):1623–7.
- 119 Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenson J, Komaki R, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94–05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1167–74.
- 120 Xu Y, Zhu W, Zheng X, Wang W, Li J, Huang R, et al. A multi-center, randomized, prospective study evaluating the optimal radiation dose of definitive concurrent chemoradiation for inoperable esophageal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl):4013.
- 121 Welsh J, Settle SH, Amini A, Xiao L, Suzuki A, Hayashi Y, et al. Failure patterns in patients with esophageal cancer treated with definitive chemoradiation. *Cancer* 2012;118(10):2632–40.
- 122 Zhang Z, Liao Z, Jin J, Ajani J, Chang JY, Jeter M, et al. Dose-response relationship in locoregional control for patients with stage II-III esophageal cancer treated with concurrent chemotherapy and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(3):656–64.
- 123 Radiochemotherapy With and Without Dose Escalation in Patients Presenting Locally Advanced or Inoperable Carcinoma of the Oesophagus (CONCORDE). NCT01348217. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) [database]. [opdatert 20. mars 2015; lest 19. november 2015]. Tilgjengelig fra: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01348217>

- 124 Conroy T, Galais M-P, Raoul J-L, Bouché O, Gourgou-Bourgade S, Douillard J-Y, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(3):305–14.
- 125 van Ruler MAP, Peters FP, Slingerland M, Fiocco M, Grootenboers DARH, Vulink AJE, et al. Clinical outcomes of definitive chemoradiotherapy using carboplatin and paclitaxel in esophageal cancer. *Dis Esophagus* 2017;30(4):1–9.
- 126 Gkika E, Gauler T, Eberhardt W, Stahl M, Stuschke M, Pottgen C. Long-term results of definitive radiochemotherapy in locally advanced cancers of the cervical esophagus. *Dis Esophagus* 2014;27(7):678–84.
- 127 Burmeister BH, Dickie G, Smithers BM, Hodge R, Morton K. Thirty-four patients with carcinoma of the cervical esophagus treated with chemoradiation therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126(2):205–8.
- 128 Huang SH, Lockwood G, Brierley J, Cummings B, Kim J, Wong R, et al. Effect of concurrent high-dose cisplatin chemotherapy and conformal radiotherapy on cervical esophageal cancer survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(3):735–40.
- 129 Zenda S, Kojima T, Kato K, Izumi S, Ozawa T, Kiyota N, et al. Multicenter Phase 2 Study of Cisplatin and 5-Fluorouracil With Concurrent Radiation Therapy as an Organ Preservation Approach in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Cervical Esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96(5):976–84.
- 130 Conroy T, Yataghene Y, Etienne PL, Michel P, Senellart H, Raoul JL, et al. Phase II randomised trial of chemoradiotherapy with FOLFOX4 or cisplatin plus fluorouracil in oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2010;103(9):1349–55.
- 131 van Meerten E, Muller K, Tilanus HW, Siersema PD, Eijkenboom WM, van Dekken H, et al. Neoadjuvant concurrent chemoradiation with weekly paclitaxel and carboplatin for patients with oesophageal cancer: a phase II study. *Br J Cancer* 2006;94(10):1389–94.
- 132 Faglige anbefalinger for strålebehandling ved øsofaguscancer. Østerås: Statens strålevern; 2009. Tilgjengelig fra: <http://www.nrpa.no/dav/bceaa9c914.pdf>
- 133 Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation. *Clin Nutr* 2006;25(2):224–44.
- 134 Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, Fearon K, Weimann A, Bozzetti F. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: surgery. *Clin Nutr* 2009;28(4):378–86.
- 135 Bozzetti F. Nutritional support in patients with oesophageal cancer. *Support Care Cancer* 2010;18(Suppl 2):41–50.
- 136 Nasjonal faglig retningslinje for forebygging og behandling av underernæring. Oslo: Helsedirektoratet; 2009. IS-1580. Tilgjengelig fra: <http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonal-faglig-retningslinje-for-forebygging-og-behandling-av-underernering/Sider/default.aspx>
- 137 Oesophageal and gastric cancers: diagnosis and assessment. I: Improving outcomes in upper gastro-intestinal cancers: the manual. London: Department of Health; 2001. s. 37–40. Tilgjengelig fra: <http://www.wales.nhs.uk/sites3/documents/362/UpperGIGuidance.pdf>
- 138 Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM, Tilanus HW, Stalpers LJ, Bartelsman JF, et al. Palliatieve behandeling voor slokdarmkanker met passageklachten: gunstiger uitkomsten van eenmalige inwendige brachytherapie dan van plaatsing van een zelfexpanderende stent; multicentrisch, gerandomiseerd onderzoek [Palliative treatment of esophageal cancer with dysphagia: more favourable outcome from single-dose internal brachytherapy than from the placement of a self-expanding stent; a multicenter randomised study]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149(50):2800–6 [På nederlandsk].
- 139 Wenger U, Luo J, Lundell L, Lagergren J. A nationwide study of the use of self-expanding stents in patients with esophageal cancer in Sweden. *Endoscopy* 2005;37(4):329–34.
- 140 Sgourakis G, Gockel I, Radtke A, Dedemadi G, Goumas K, Mylona S, et al. The use of self-expanding stents in esophageal and gastroesophageal junction cancer palliation: a meta-analysis and meta-regression analysis of outcomes. *Dig Dis Sci* 2010;55(11):3018–30.
- 141 Homs MYV, Steyerberg EW, Eijkenboom WMH, Tilanus HW, Stalpers LJA, Bartelsman JFWM, et al. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial. *Lancet* 2004;364(9444):1497–504.

- 142 Bergquist H, Wenger U, Johnsson E, Nyman J, Ejnell H, Hammerlid E, et al. Stent insertion or endoluminal brachytherapy as palliation of patients with advanced cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. Results of a randomized, controlled clinical trial. *Dis Esophagus* 2005;18(3):131–9.
- 143 Wagner AD, Syn NL, Moehler M, Grothe W, Yong WP, Tai B-C, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8(8):CD004064.
- 144 Levard H, Pouliquen X, Hay JM, Fingerhut A, Langlois-Zantain O, Huguier M, et al. 5-Fluorouracil and cisplatin as palliative treatment of advanced oesophageal squamous cell carcinoma. A multicentre randomised controlled trial. The French Associations for Surgical Research. *Eur J Surg* 1998;164(11):849–57.
- 145 Ross P, Nicolson M, Cunningham D, Valle J, Seymour M, Harper P, et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) With epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(8):1996–2004.
- 146 Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(1):261–7.
- 147 Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358(1):36–46.
- 148 Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24(31):4991–7.
- 149 Shah MA, Janjigian YY, Stoller R, Shibata S, Kemeny M, Krishnamurthi S, et al. Randomized Multicenter Phase II Study of Modified Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil (DCF) Versus DCF Plus Growth Factor Support in Patients With Metastatic Gastric Adenocarcinoma: A Study of the US Gastric Cancer Consortium. *J Clin Oncol* 2015;33(33):3874–9.
- 150 Al-Batran SE, Hartmann JT, Hofheinz R, Homann N, Rethwisch V, Probst S, et al. Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol* 2008;19(11):1882–7.
- 151 Van Cutsem E, Boni C, Tabernero J, Massuti B, Middleton G, Dane F, et al. Docetaxel plus oxaliplatin with or without fluorouracil or capecitabine in metastatic or locally recurrent gastric cancer: a randomized phase II study. *Ann Oncol* 2015;26(1):149–56.
- 152 Guimbaud R, Louvet C, Ries P, Ychou M, Maillard E, Andre T, et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Federation Francophone de Cancerologie Digestive, Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Cooperateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol* 2014;32(31):3520–6.
- 153 Enzinger PC, Burtness BA, Niedzwiecki D, Ye X, Douglas K, Ilson DH, et al. CALGB 80403 (Alliance)/E1206: A Randomized Phase II Study of Three Chemotherapy Regimens Plus Cetuximab in Metastatic Esophageal and Gastroesophageal Junction Cancers. *J Clin Oncol* 2016;34(23):2736–42.
- 154 Ter Veer E, Haj Mohammad N, van Valkenhoef G, Ngai LL, Mali RMA, Anderegg MC, et al. The Efficacy and Safety of First-line Chemotherapy in Advanced Esophagogastric Cancer: A Network Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2016;108(10):10.1093/jnci/djw166.
- 155 Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376(9742):687–97.
- 156 Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011;29(30):3968–76.
- 157 Lordick F, Kang Y-K, Chung H-C, Salman P, Oh SC, Bodoky G, et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(6):490–9.

- 158 Waddell T, Chau I, Cunningham D, Gonzalez D, Okines AFC, Okines C, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(6):481–9.
- 159 Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer* 2011;47(15):2306–14.
- 160 Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY, Wadsley J, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15(1):78–86.
- 161 Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol* 2013;31(35):4438–44.
- 162 Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014;383(9911):31–9.
- 163 Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(11):1224–35.
- 164 Nasjonal helseplan (2007–2010). Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2006. Særtrykk av St.prp. nr. 1 (2006–2007) kapittel 6. Tilgjengelig fra: http://www.regjeringen.no/upload/HOD/Sykehus/Nasjonal_helseplan_Sartrykk.pdf
- 165 Helse og omsorgstjenester: kreft [nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet [oppdatert 5 mars 2012; lest Mai 2012]. Tilgjengelig fra: <http://www.helsedirektoratet.no/helse-og-omsorgstjenester/kreft/Sider/default.aspx>
- 166 Brustugun OT, Khattak AM, Trømborg AK, Beigi M, Beiske K, Lund-Iversen M, et al. BRAF-mutations in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2014;84(1):36–8.

